Microlog Microfiche Collection
Resolution Chart

Copyright

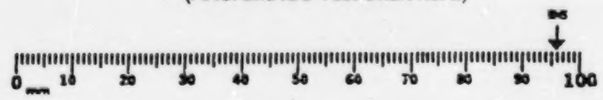
Copyright for the ***contents*** of this microfiche is held by the publisher of the original document. Please contact the original publisher for guidance in all copyright matters. Copyright in this ***microfiche edition*** is held by Micromedia Limited.

Quality of the Microfiche Reproduction

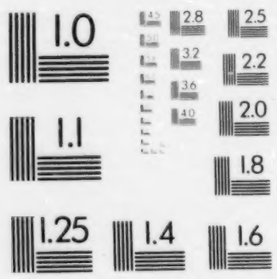
Micromedia Limited maintains the highest standards for micrographic reproduction. Attempts are made to obtain the best quality print version to microfilm. However, there are some printing styles, colours and graphic layout styles (including maps, graphs and tables) which do not reproduce well. Because of the value of the original document, Micromedia has filmed it recognizing that it may not be as easy to read as the original document.

Some pages have been filmed twice to improve the clarity of the reproduction. Consult both reproductions to ensure that all of the original text is read.

Microcopy Resolution Test Chart
National Bureau of Standards
Standard Reference Material 1010a
(ANSI and ISO Test Chart No. 2)



PM-1 3½"x4" PHOTOGRAPHIC MICROCOPY TARGET
NBS 1010a ANSI/ISO #2 EQUIVALENT



MS109

24x

micromedia
a division of IHS Canada

20 Victoria Street, Toronto, ON M5C 2N8
Tel.: (416) 362-5211
Toll free: 1-800-387-2689
Fax: (416) 362-6161

Collection MICROLOG sur Micromédia
Tableau de résolution

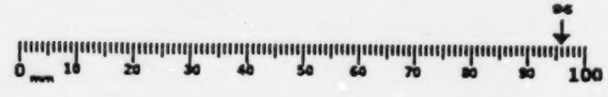
Droits d'auteurs

Les droits d'auteurs du conenu de cette microfiche sont détenus par l'éditeur du document original. Veuillez communiquer avec celui-ci pour obtenir des renseignements sur tout ce qui touche les droits d'auteurs. Les droits d'auteurs de cette édition sur microfiche sont détenus par Micromédia Limitée.

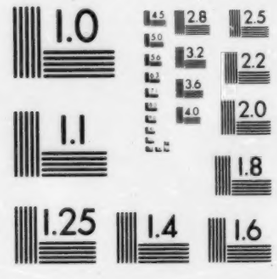
Qualité de reproduction sur microfiche

Micromédia Limitée maintient les normes de reproduction micrographique les plus élevées. Elle fait tout son possible pour obtenir la version sur papier à reproduire sur microfiche de la meilleure qualité possible. Cependant, certains styles d'imprimerie, de couleurs et de style de mise en page graphique (incluant des cartes, des grahiques et des tableaux) se reproduisent mal. En raison de la valeur du document original, Micromédia l'a reproduit tout en reconnaissant qu'il ne sera peut-être pas aussi lisable que le document original.

Tableau de résolution micrographique
National Bureau of Standards
Standard Reference Material 1010a
(ANSI and ISO Test Chart No. 2)



PM-1 3½"x4" PHOTOGRAPHIC MICROCOPY TARGET
NBS 1010a ANSI/ISO #2 EQUIVALENT



MS109

24x

micromedia
a division of IHS Canada

20 Victoria Street, Toronto, ON M5C 2N8
Tel.: (416) 362-5211
Toll free: 1-800-387-2689
Fax: (416) 362-6161

Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Note réglementaire

REG2000-09

Flucarbazone-sodium

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, de Santé Canada, a homologué temporairement la matière active flucarbazone-sodium et ses formulations Everest 70DF et Everest Soiupak 70DF, à titre d'herbicide post-levée employé contre la folle avoine (*Avena fatua*) et la sétaire verte (*Setaria viridis*) dans les cultures de blé de printemps (*Triticum aestivum*), en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*.

Cette note réglementaire présente un résumé des données évaluées et la démarche logique derrière cette décision réglementaire.

(also available in English)

Le 25 septembre 2000

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6606D1
2250, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a accordé une homologation provisoire de la matière active de qualité technique flucarbazone-sodium et de ses préparations commerciales EVEREST 70DF et EVEREST Solupak 70DF, un herbicide post-levée mis au point par la Bayer AG au Canada et employé contre la folle avoine (*Avena fatua*) et la sétaire verte (*Setaria viridis*) dans les cultures de blé de printemps (*Triticum aestivum*), en vertu de l'article 17 du Règlement sur les produits antiparasitaires.

L'EVEREST 70DF est un herbicide du groupe 2 (inhibant l'acétolactate synthase (ALS), qui s'appelle aussi l'enzyme acide acétohydroxylique synthase [AHAS]). Il constitue donc un agent efficace de gestion de la résistance manifestée par la folle avoine et ses biotypes résistants aux herbicides inhibant l'acétyl CoA carboxylase ou ACCase (groupe 1) et à base de triallate (groupe 8), ainsi que de la résistance manifestée par la sétaire verte et ses biotypes résistants aux herbicides inhibant l'ACCase (groupe 1) et à base de dinitroaniline (groupe 3). L'EVEREST 70DF ne doit pas être appliqué seul, mais en mélange en cuve avec l'Agral 90 ou l'Agsurf à 0,25 % v/v en plus d'un herbicide recommandé contre les plantes latifoliées.

Le flucarbazone-sodium se distingue en ce que l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) et que l'Environmental Protection Agency des É.-U. (U.S. EPA) ont procédé en commun à la vérification préliminaire du dossier de la demande d'homologation pour voir s'il était complet (ARLA) et pour voir si le produit se qualifiait à titre de pesticide à risque réduit (U.S. EPA). Le Canada a commencé l'examen et l'évaluation de l'ensemble de données présentées avec la demande et qui a été mis en commun avec les É.-U. Les profils d'emploi similaires dans les deux pays rendent possible l'adoption de limites maximales de résidus (LMR) harmonisées (tolerances aux É.-U.), un élément déterminant pour éviter les irritants commerciaux.

La demande constitue également un projet pilote visant à tester l'utilité de différent modes d'examen électronique des demandes d'homologation, soit le mode de présentation CADDY et le mode basé sur le Web, en plus de la présentation classique de la demande sur papier. Cela a permis aux agences de comparer directement les gains en efficacité dans l'une ou dans l'autre, sinon toutes les étapes suivantes de traitement d'une demande d'homologation : assemblage, présentation de la demande, manutention, évaluation des données, rédaction de documents internes et publics, archivage des données.

Le titulaire a changé les noms de sa matière active de qualité technique (MAQT) et de ses préparations commerciales. Voici ces changements :

Anciens noms	**Nouveaux noms**
MKH 6562 ou MKH 6562 de qualité technique	Herbicide flucarbazone-sodium de qualité technique
MKH 6562 70DF	EVEREST 70DF
MKH6562 Solupak 70DF	Everest Solupak 79DF

Sur demande à l'ARLA, les méthodes d'analyse des résidus de flucarbazone-sodium dans différents compartiments de l'environnement peuvent être communiquées aux agences de surveillance et aux établissements de recherche.

La présente note réglementaire fournit un sommaire des données examinées et des raisons qui ont conduit à la décision réglementaire prise à l'égard de ces produits. Comme condition à l'octroi de cette homologation temporaire, la compagnie Bayer devra procéder à d'autres études. Suite à l'examen de ces nouvelles données, l'ARLA fera paraître un projet de décision réglementaire et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de rendre une décision réglementaire finale concernant l'homologation complète.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et projets d'étiquette 1
1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active 2
1.3 Classification et étiquetage 4
1.3.1 Classification et étiquetage de la MAQT 4
1.3.2 Classification et étiquetage des préparations commerciales 4

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'elle est obtenue 4
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 4
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 5

3.0 Impact sur la santé humaine et animale 6
3.1 Sommaire récapitulatif des données toxicologiques 6
3.2 Détermination de la dose journalière admissible 10
3.3 Dose aiguë de référence 11
3.4 Sélection du résultat toxicologique recherché pour l'estimation des risques associés à l'exposition professionnelle et à l'exposition occasionnelle 11
3.5 Incidences sur la santé humaine et animale de l'exposition au flucarbazone-sodium 13
3.5.1 Évaluation de l'exposition des opérateurs 13
3.5.2 Exposition occasionnelle 14
3.5.3 Exposition post-traitement 14

4.0 Résidus 15
4.1 Sommaire concernant les résidus 15

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement 19
5.1 Devenir et comportement dans le sol 19
5.1.1 Transformation dans le sol 19
5.1.2 Mobilité 20
5.2 Concentration prévue dans l'environnement (sol) 20
5.3 Devenir et comportement dans l'eau 20
5.3.1 Transformation en milieu aquatique 20
5.3.2 Concentrations prévues dans l'environnement (eau) 20
5.4 Devenir et comportement dans l'air 21

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 21
6.1 Effets sur les espèces terrestres et aquatiques non ciblées 21
6.1.1 Organismes terrestres 21
6.1.2 Organismes aquatiques 21
6.1.3 Végétaux non ciblés 21
6.2 Évaluation des risques pour l'environnement 22
6.3 Préoccupations environnementales 22
6.4 Atténuation des risques pour l'environnement 22
6.4.1 Zones tampons 22
6.4.2 Énoncé sur l'étiquette 23

7.0 Efficacité 23
7.1 Modifications à l'étiquette 26

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 26

9.0 Décision réglementaire 27

Liste des abréviations 29

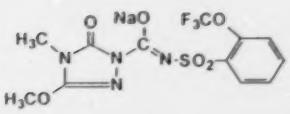
Annexe I Tableau récapitulatif des données toxicologiques 31

Annexe II Résidus 47

Annexe III Tableaux récapitulatifs des évaluations environnementales 53
Tableau 1 Sommaire des données sur le devenir et la transformation en milieu terrestre 53
Tableau 2 Sommaire des études sur les dérivés et leur devenir en milieu terrestre 54
Tableau 3 Sommaire des données sur le devenir et la transformation dans l'eau 54
Tableau 4 Sommaire des études sur les dérivés et leur devenir en milieu aquatique 55
Tableau 5 Sommaire de la toxicité du MKH 6562 pour les organismes terrestres 55
Tableau 6 Sommaire de la toxicité du MKH 6562 pour les organismes aquatiques 56
Tableau 7 Sommaire de l'estimation des risques pour les organismes terrestres 57
Tableau 8 Sommaire de l'estimation des risques pour les organismes aquatiques 58
Tableau 9 Sommaire de l'estimation des risques pour les végétaux non ciblés 58

1.0 La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et projets d'étiquette

1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Matière active :	flucarbazone-sodium
Utilité :	herbicide
Nom chimique (Union internationale de chimie pure et appliquée) :	*N*-(2-trifluorométhoxyphényl)-4,5-dihydro-3-méthoxy-4-méthyl-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazoline-1-carboxamide, sel sodique de
Nom chimique (Chemical Abstracts Service) (CAS) :	4,5-dihydro-3-méthoxy-4-méthyl-5-oxo-*N*-[[2-(trifluorométhoxy)phényl]sulfonyl]-1*H*-1,2,4-triazole-1-carboxamide, sel sodique de
Numéro CAS :	181274-17-9
Pureté nominale de la m. a. :	95,6 %, valeur nominale
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	Une justification scientifiquement valide de la demande d'exemption concernant l'absence de contamination par l'hydrazine a été acceptée. Le flucarbazone-sodium de qualité technique ne contient pas de microcontaminant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).
Formule moléculaire :	$C_{12}H_{10}F_3N_4NaO_6S$
Masse moléculaire :	418,29
Formule développée :	

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Tableau 1.2 Produit de qualité technique : MKH 6562

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Poudre cristalline incolore	
Odeur	Sans odeur	
Point ou plage des températures de fusion	200 °C (en décomposition)	
Point ou plage des températures d'ébullition	S.O.	
Densité	1,59 g/mL à 20 °C	
Pression de vapeur	$< 1 \times 10^{-9}$ à 20 °C (par extrapolation)	On considère que la matière active n'est pas volatile dans les conditions observées sur le terrain.
Constante d'Henry (à 20 °C)	$< 1 \times 10^{-11}$ Pa.m^3.mol ($1/H = 2,48 \times 10^{14}$)	On considère que la matière active n'est pas volatile à partir d'un sol humide ou de plans d'eau.
Spectre d'absorption dans l'ultraviolet/visible	λ_{max} = 233 nm Aucune absorption notée à λ = 310-750 nm à pH 5, 7 et 9	La photolyse n'est pas une voie majeure de dispersion de la matière active dans l'environnement.
Solubilité dans l'eau à 20 °C	44g/L dans des conditions neutres, acides et basiques.	La matière active est très soluble dans l'eau à des pH ordinairement observés dans l'environnement. Par conséquent, il se peut qu'elle puisse être lessivée dans le sol et qu'elle soit transportée dans l'eau de surface.
Solubilité (g/L) dans des solvants organiques	Solvant — Solubilité (g/L) n-heptane < 0,1 xylène < 0,1 dichorométhane 0,72 2-propanol 0,27 PEG* 48,0 acétone 1,3 acétate d'éthyle 0,14 acétonitrile 6,4 DMSO > 250,0 * polyéthylèneglycol	S.O.

Propriétés	Résultats	Commentaires
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (log K_{oe})	pH — log K_{oe} Non tamponné — - 2,85 4 — - 0,89 7 — - 1,84 9 — -1,88	La matière active a un potentiel négligeable de bioconcentration ou de bioaccumulation.
Constante de dissociation (pK_a)	1,9 pour l'acide non lié	La matière active existe sous forme d'anion et est mobile dans le sol aux pH mesurés dans l'environnement de 5,0-9,0.
Propriétés d'oxydation	Thermiquement stable aux températures ambiantes, dans l'air.	
Stabilité à l'entreposage	Non applicable au produit de qualité technique.	

Tableau 1.3 Préparations commerciales : MKH 6562 70DF et MKH 6562 Solupak 70DF

Propriétés	Résultats
Couleur	Non indiquée
Odeur	Non indiquée
État physique	Solide
Type de formulation	Granulés mouillables
Garantie	70 %, valeur nominale
Constituants	Le produit ne contient aucun constituant figurant sur la liste 1 de l'EPA ni aucun constituant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la PGST.
Matériau et description du contenant	Papier, 696 g par sac *ou* emballage hydrosoluble, 173,5 g par sachet de poly(alcool de vinyle).
Masse volumique apparente	480-560 kg/m^3
pH d'une dispersion à 5 % dans l'eau	7-8 à 25 °C
Potentiel d'oxydation ou de réduction	Ce produit ne contient aucun agent oxydant ni aucun agent réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Stable dans des sachets de poly(alcool de vinyle) hydrosolubles emballés dans différents sacs en stratifié pendant un an dans des conditions d'entreposage.
Explosibilité	Non sujet à exploser

1.3 Classification et étiquetage

1.3.1 Classification et étiquetage de la MAQT

Le MKH 6562 de qualité technique est peu toxique par les voies orale, cutanée ou respiratoire; il est très peu irritant pour les yeux et il n'irrite ni ne sensibilise la peau.

Le panneau d'affichage principal de l'étiquette de la MAQT est correct. L'énoncé suivant a été ajouté au panneau secondaire, à la section appropriée : « En cas d'inhalation, transporter hors du lieu d'exposition ».

1.3.2 Classification et étiquetage des préparations commerciales

Les préparations commerciales MKH 6562 70 DF, herbicide granulaire dispersable dans l'eau, et MKH 6562 Solupak 70 DF, sont peu toxiques par les voies orale, cutanée ou respiratoire; elles sont très peu irritantes pour les yeux et elles n'irritent ni ne sensibilisent la peau.

Le panneau d'affichage principal des étiquettes des préparations commerciales est correct. L'énoncé suivant a été ajouté au panneau secondaire, à la section appropriée : « En cas d'inhalation, transporter hors du lieu d'exposition ».

Les constituants de la formulation ne sont la source d'aucune préoccupation connue d'ordre toxicologique.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'elle est obtenue

Les chercheurs ont appliqué deux méthodes de chromatographie liquide haute performance (CLHP) en phase inversée à programmation de solvant, à la détermination de la matière active et de trois importantes impuretés structurellement apparentées (teneur $\geq$ 0,1 %) dans le produit de qualité technique. Ces méthodes se sont révélées être suffisamment spécifiques et d'une bonne linéarité. Elles sont assez précises et assez exactes.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode fondée sur la CLHP isocratique en phase inverse a été appliquée à l'analyse du composé non ionique (l'acide correspondant de la matière active) dans la formulation. Cette méthode s'est révélée être suffisamment spécifique et d'une bonne linéarité. Elle est assez précise et assez exacte, et on peut l'utiliser pour la réglementation.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Méthodes à multiples résidus pour l'analyse des résidus
On parvient à la conclusion que les protocoles des méthodes existantes d'analyse de résidus multiples ne conviennent pas à la détermination des résidus du flucarbazone-sodium, du sulfonamide de flucarbazone, ou du *N*-desméthylflucarbazone dans les produits du blé ou dans les produits animaux.

Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et dans les produits végétaux

Méthode de collecte des données
Chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse (CL/SM/SM) (limite de quantification (LQ) = 0,01 ppm, limite de détection (LD) = 0,005 ppm)
Le résidu préoccupant (RP) est défini comme étant le flucarbazone-sodium et le *N*-desméthylflucarbazone

Flucarbazone-sodium

Matrice	Fourrage de blé	Foin de blé	Paille de blé	Grains de blé
Concentration de dopage (ppm)	0,01–0,1	0,01–0,1	0,01–0,1	0,01–0,1
Plage des récupérations (%)	93–100 (n = 6)	77–96 (n = 6)	83–98 (n = 6)	92–97 (n = 6)
Moyenne des récupérations ± écart-type (E.-T.) (%)	96 ± 2	87 ± 7	94 ± 5	94 ± 2

***N*-desméthylflucarbazone**

Matrice	Fourrage de blé	Foin de blé	Paille de blé	Grains de blé
Concentration de dopage (ppm)	0,01–0,1	0,01–0,1	0,01–0,1	0,01–0,1
Plage des récupérations (%)	61–89 (n = 6)	56–102 (n = 6)	85–107 (n = 6)	60–97 (n = 6)
Moy. des récupérations ± E.-T. (%)	79 ± 9	80 ± 20	95 ± 8	83 ± 14

Méthode de confirmation
La CL/SM/SM est utilisée comme méthode de détection ainsi que de confirmation pour la quantification des substances à analyser d'intérêt. Il n'est pas nécessaire de fournir une méthode additionnelle de confirmation.

Méthode de vérification réglementaire
La méthode de vérification réglementaire est l'équivalent de la méthode de collecte des données.

Validation interlaboratoires (VIL)
La VIL indique une bonne fiabilité et une bonne reproductibilité.

Méthodes d'analyse des résidus dans des matrices animales

Méthode de collecte des données
CL/SM/SM (LQ = 0,02 ppm dans le foie, les reins, le tissu musculaire et le tissu adipeux; 0,005 dans le lait; LD = 0,014, 0,002, 0,002, 0,009; 0,004 ppm dans le foie, les reins, le tissu musculaire, le tissu adipeux et le lait, respectivement).
Le RP est défini comme étant le flucarbazone-sodium

Matrice	Foie	Reins	Tissu musculaire	Tissu adipeux	Lait
Concentration de dopage (ppm)	0,02–0,1	0,02–0,1	0,02–0,1	0,02–0,1	0,005–0,05
Plage des récupérations (%)	91–104 (n = 8)	102–110 (n = 8)	91–103 (n = 8)	88–100 (n = 8)	83–104 (n = 12)
Moyenne des récupérations ± E.-T. (%)	98 ± 4	107 ± 3	97 ± 4	92 ± 3	90 ± 5

Méthode de confirmation
La CL/SM/SM est utilisée comme méthode de détection ainsi que de confirmation pour la quantification des substances à analyser d'intérêt. Il n'est pas nécessaire de fournir une méthode additionnelle de confirmation.

Méthode de vérification réglementaire
Aucune méthode n'est proposée. La procédure de préparation des échantillons de la méthode de collecte des données n'est pas spécifique au flucarbazone-sodium; par conséquent, elle ne peut pas servir de méthode de vérification réglementaire.

VIL
La VIL indique une bonne fiabilité et une bonne reproductibilité.

3.0 Impact sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire récapitulatif des données toxicologiques

Le MKH 6562 est rapidement absorbé, sa concentration plasmatique maximale étant atteinte en 30 minutes. Le taux élevé d'excrétion dans les fèces, le bas taux d'excrétion biliaire et la concentration élevée du composé initial non transformé dans les extraits fécaux indiquent qu'il y a peu d'absorption, soit environ 25 à 30 % de la dose administrée chez les sujets qui ont reçu une dose unique faible ou une faible dose répétée, et environ 15 % chez ceux qui ont reçu la dose unique élevée. La concentration la plus élevée de résidus a été mesurée dans le foie. Cependant, moins d'un pour cent de la dose administrée était demeuré dans la carcasse et les tissus au moment du sacrifice (soit à 72 h ou à 96 h après l'administration de la dose). Le faible taux moyen de récupération des fractions radioactives dans la carcasse et dans les tissus au moment du sacrifice signifie qu'il y a peu de possibilités d'accumulation. Avec 65 à 75 % de la dose administrée aux sujets du groupe qui a reçu la faible dose et avec 75 à 80 % de celle administrée aux sujets du groupe qui a reçu la dose élevée, les fèces constituent la principale voie d'élimination. L'excrétion urinaire compte pour 25 à 30 % de la dose administrée aux sujets du groupe qui a reçu la faible dose, et pour environ 15 % de celle administrée aux sujets du groupe qui a reçu la dose élevée. L'excrétion biliaire compte pour environ 2 % de l'excrétion de la dose administrée. Celle-ci est éliminée à plus de 90 % en 24 h. Avec 90 à 95 % de la dose administrée, le MKH 6562 non transformé, le composé initial, est le principal constituant trouvé dans les extraits urinaires et fécaux. Douze autres métabolites ont été déterminés. Cependant, aucun d'entre eux ne faisait plus de 1 % de la dose administrée. Le sulfonamide de MKH 6562 constitue le principal métabolite trouvé dans le sang, les tissus adipeux, le foie et les tissus musculaires, mais il correspond à moins de 1 % de la dose administrée. Il ne semble pas exister de différence selon les sexes sur le plan de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'excrétion du MKH 6562.

Le MKH 6562 de qualité technique est un produit de faible toxicité aiguë par voie orale, cutanée ou respiratoire chez le rat. Chez le lapin, il n'est pas irritant lorsqu'il est appliqué à la peau et il est très peu irritant pour les yeux. Ce n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Les préparations commerciales, l'herbicide MKH 6562 70DF en granulés dispersables dans l'eau et le MKH 6562 Solupak 70DF, contenant 70 % de MAQT, sont peu toxiques par voie orale, cutanée ou respiratoire chez le rat. Chez le lapin, ils ne sont pas irritants lorsqu'ils sont appliqués à la peau et ils sont très peu irritants pour les yeux. Ce ne sont pas des sensibilisants cutanés chez le cobaye.

Les chercheurs ont examiné le potentiel mutagène du MKH 6562 in vitro sur des cellules bactériennes et de mammifères et au moyen de tests de synthèse non programmée d'ADN, et in vivo avec le test sur les micronoyaux murins. Cette substance n'a été à l'origine d'aucune mutation in vitro dans le cadre du test d'Ames, du test de mutation génique au niveau V79-HPRT, ou encore dans le cadre du test d'aberration chromosomique avec ou sans activation métabolique. Le test de synthèse non programmée et celui sur les micronoyaux murins ont été négatifs. Le poids de la preuve nous porte à conclure que le MKH 6562 de qualité technique n'est pas génotoxique dans les conditions des essais qui ont été effectués.

Les chercheurs ont évalué la toxicité chronique et subchronique du MKH 6562 chez la souris, le rat et le chien. Ils ont également procédé à une étude de 28 jours sur la toxicité par voie cutanée chez le rat. Dans les premières études, ils ont observé chez le rat des changements immunologiques significatifs et une induction enzymatique microsomale hépatique. Ils ont aussi observé des signes de toxicité hépatique chez le chien.

Chez la souris, les chercheurs n'ont observé aucun effet nocif attribuable au traitement lors des études de 28 et de 90 jours sur l'exposition par la voie alimentaire. Dans une étude de 2 ans sur l'oncogénécité, ils ont observé un ralentissement du gain de masse corporelle (chez les sujets des deux sexes) et un accroissement de la consommation d'aliments (chez les mâles) à 7000 ppm (l'équivalent de 2066 et de 3212 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement), soit la plus forte dose testée.

Chez les sujets des deux sexes du rat, l'examen histopathologique a mis en évidence la vacuolisation réversible des tissus épithéliaux squameux au niveau du proventricule à la plus forte dose testée (1669 et 2314 mg/kg m.c. chez les mâles et les femelles, respectivement) dans l'étude de 90 jours sur l'exposition par la voie alimentaire. On attribue ce phénomène à une irritation locale exercée par la substance à l'essai sur cet épithélium. Dans l'étude de 2 ans sur l'exposition par la voie alimentaire, la hausse des cas d'épaississement des muqueuses de l'estomac glandulaire (chez les sujets des deux sexes), des infiltrats inflammatoires (chez les mâles) et la vacuolisation des tissus épithéliaux squameux au niveau du proventricule (chez les femelles) à 1000 mg/kg m.c par jour, la plus forte dose testée, conduisent à suspecter l'existence d'une influence possible sur le fonctionnement du tractus gastro-intestinal (TGI). Parmi les autres observations, signalons la décoloration des fèces (blanches), le ralentissement du gain de la masse corporelle et la consommation accrue d'aliments chez les sujets des deux sexes

appartenant aux groupes exposés aux doses élevées qui ont servi dans l'étude de 90 jours et dans celle de 2 ans. Dans l'étude de 28 jours sur la toxicité par la voie cutanée chez le rat, les chercheurs n'ont observé aucun effet systémique attribuable au traitement chez les sujets des deux sexes jusqu'à la dose de 1000 mg/kg m.c par jour, soit la dose testée la plus élevée.

Les chercheurs ont observé, dans le cadre des études alimentaires de 28 et de 90 jours, des changements d'ordre immunologique chez les sujets des deux sexes du rat. Dans celle de 2 ans, ils ont observé ces changements chez les mâles seulement. Dans celle de 90 jours, ces changements semblent être réversibles, les chercheurs n'ayant observé que des signes très atténués à la fin de la période de rétablissement de 5 semaines. Dans l'étude de 2 ans, ces changements ont été observés au moment du sacrifice effectué avant la fin de l'expérience (après un an), mais pas à celui du sacrifice de fin d'expérience (à 2 ans). Dans une étude de 90 jours sur l'exposition par la voie alimentaire, les chercheurs ont observé une baisse de la masse de la rate chez les mâles. Ce phénomène est réversible cependant, et ils n'ont pas observé de signes macropathologiques ou histopathologiques le corroborant. En outre, ce phénomène n'a pas été constaté chez les sujets soumis à l'étude de 2 ans.

Puisque la base de données toxicologiques n'a pas révélé d'immunotoxicité (morbidité, réponse oncogène accrues), on s'interroge sur la signification et la pertinence des observations immunologiques. Selon des spécialistes, le volet immunologique n'a pas été apprécié au moyen des bons outils diagnostiques. C'est pourquoi le potentiel immunotoxique du MKH 6562 chez le rat a été réexaminé plus en détail, au moyen de la technique des plages d'hémolyse et de celle de la mesure de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (essai sur la prolifération des lymphocytes T sous l'action de cellules productrices d'anticorps (CPA) contre le marqueur CD-3), et par dénombrement des populations de cellules T, de cellules B et de cellules NK spléniques exposées à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg m.c par jour, soit la dose limite selon les directives reconnues de l'EPA (études de 28 jours sur la toxicité par voie alimentaire réalisées conformément aux exigences prévues dans la directive OPPTS 870.7800, Immunotoxicity, 1998). L'application de méthodes appropriées à la mesure de l'effet de l'exposition au MKH 6562 n'a pas montré de modification de la masse des organes participant à la réponse immunitaire (rate et thymus). Les chercheurs n'ont pas observé d'effet attribuable au traitement sur la prolifération des CPA, que les résultats soient exprimés en termes d'activité spécifique (CPA/10^6 cellules spléniques) ou d'activité totale (CPA/rate). Le MKH 6562 n'a pas modifié les populations de cellules spléniques ni supprimé la réponse immunitaire à médiation cellulaire (essai sur la prolifération des lymphocytes T sous l'action de CPA contre le marqueur CD-3), non plus que aux herbicides inhibant la réponse immunitaire naturelle (cellules NK). Si on considère l'absence de toute observation attribuable au traitement chez le rat, dans le cadre des études reconnues sur l'immunotoxicité, ainsi que le caractère transitoire des observations d'ordre immunologique dans le cadre des études sur la toxicité chronique et subchronique par voie alimentaire chez le rat, le poids de la preuve n'incite pas à penser que le MKH 6562 exerce un effet immunotoxique.

Chez le chien, l'induction enzymatique microsomale hépatique (phases I et II) est observée chez les sujets des deux sexes dans le cadre des études de 28 et de 90 jours sur la toxicité par la voie alimentaire, mais elle ne l'est pas dans celle d'un an. La baisse de concentration de la thyroxine (T_4) et l'accroissement de la capacité de fixation de la thyroxine (CFT) sont également observées chez les sujets des deux sexes dans les études de 28 et de 90 jours sur la toxicité par la voie alimentaire. Ces changements sont tout probablement associés à l'induction enzymatique microsomale hépatique, particulièrement de la *p*-nitrophénoluridine 5'-diphosphatase glucuronyl transférase (UDPGT). Les chercheurs ont observé une baisse provisoire de la concentration de T_4 chez les femelles de l'étude d'un an sur la toxicité par la voie alimentaire. Toutefois, faute de tout changement au niveau d'autres biomarqueurs thyroïdiens (triiodothyronine [T_3], CFT et thyrotropine [TSH]), on ne considère pas qu'il s'agit d'un effet primaire au niveau thyroïdien. Des changements au niveau de la chimie clinique, l'augmentation de la masse du foie dans certains cas et des signes histopathologiques, chez l'un des deux sexes ou les deux, constituent d'autres signes révélateurs d'un effet associé au traitement. Dans l'étude de 90 jours sur la toxicité par voie alimentaire, les observations macropathologiques ou histopathologiques sur l'estomac paraissent indiquer que la substance à l'essai peut, à fortes doses, provoquer des irritations locales chez les sujets des deux sexes. Le ralentissement du gain de masse corporelle et la baisse de consommation d'aliments chez les sujets des deux sexes exposés aux fortes doses sont d'autres effets associés au traitement.

Les études sur l'oncogénécité et sur la toxicité chronique chez le rat et chez la souris ne révèlent l'existence d'aucun potentiel oncogène du MKH 6562. Rien n'indique une hausse importante de la toxicité en fonction de la durée de l'exposition de la souris, du rat ou du chien. Chez aucune de ces espèces n'est-il apparu d'écart de sensibilité selon le sexe.

Chez les parents de la F_0 et de la F_1 du rat, la fonction de reproduction chez le mâle (paramètres spermatiques) et chez la femelle (oestrus), les paramètres de la reproduction et les paramètres relatifs aux portées obtenues n'ont pas été influencés par le traitement, peu importe la dose employée. La maturation sexuelle des organes sexuels externes des mâles et des femelles de la F_1 n'a pas, non plus, été affectée par le traitement. La masse corporelle à la naissance des petits des générations F_1 et F_2 est comparable entre les différents groupes de traitement et les témoins. Cependant, aux jours d'allaitement 21 et 28, elle est inférieure chez les petits des deux sexes de la F_1 du groupe exposé à 12 000 ppm. Les chercheurs ont également observé chez les descendants une perte de masse du foie (mâles de la F_2), la marbrure de la surface du foie (descendants de la F_1 et de la F_2) et l'estomac gonflé d'air (descendants de la F_1) à 12 000 ppm. La masse utérine est abaissée chez les femelles adultes de la F_0 et de la F_1 exposées à 12 000 ppm, mais, faute d'observations macropathologiques ou histopathologiques pour corroborer ce résultat, les chercheurs s'interrogent sur sa signification toxicologique. Ceux-ci ont par ailleurs observé un accroissement de la fréquence des cas d'hypertrophie caecale modérée à accentuée, associés au traitement, chez les femelles de la F_1 à partir de 4000 ppm. Faute d'observations histopathologiques pour corroborer ce résultat, les chercheurs estiment qu'il s'agit d'une réponse adaptative au traitement. L'étude sur la reproduction portant

sur deux générations, chez le rat, n'a pas montré que les nouveau-nés sont plus sensibles que les adultes aux effets toxiques du MKH 6562.

Chez le rat, on n'observe pas de toxicité qui s'exercerait sur le plan du développement, peu importe la dose testée (dose maximale de 1000 mg/kg m.c par jour). Chez le lapin, cette forme de toxicité s'est manifestée à 500 mg/kg m.c par jour et à 1000 mg/kg m.c par jour, sous la forme d'une masse corporelle inférieure des foetus et d'une hausse du nombre de cas de développement foetal retardé (ossification du squelette). Rien n'indique l'existence de changements structuraux irréversibles chez l'une ou l'autre de ces espèces. Par conséquent, on ne considère pas que le MKH 6562 est tératogène chez le rat ou chez le lapin. Compte tenu des doses sans effet nocif observable (DSENO), sur le plan de la toxicité pour la mère ou sur celui du développement, obtenues dans les études sur le développement chez le rat et chez le lapin, on ne constate aucune sensibilité supérieure à l'exposition au MKH 6562 du foetus in utero.

Dans le cadre des études préparatoires sur la neurotoxicité aiguë et sur la neurotoxicité subchronique de 13 semaines, les chercheurs n'ont fait aucune importante observation associée au traitement chez les sujets de l'un ou l'autre des sexes jusqu'à des doses égalant et dépassant les doses limites applicables aux deux études (soit 2000 et 1000 mg/kg m.c pour la première étude et pour la seconde, respectivement). Par conséquent, à la lumière des résultats présentés, on considère que le MKH 6562 n'est pas neurotoxique dans les conditions des essais réalisés.

À la lumière des résultats présentés, les métabolites du MKH 6562 dans les tissus végétaux, les tissus animaux et le sol ne sont à la source d'aucune préoccupation toxicologique importante.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

La dose journalière admissible qui est recommandée (DJA) se chiffre à 0,36 mg/kg m.c par jour si on prend comme critère la DSENO la plus appropriée, soit 35,9 mg/kg m.c par jour de l'étude d'un an sur la toxicité du produit chez le chien par la voie alimentaire, et si on applique un facteur de sécurité de 100. Dans cette étude, les observations associées au traitement au seuil des effets observables (183 et 187 mg/kg m.c par jour chez les mâles et les femelles, respectivement), soit la plus forte dose testée, sont le gain de masse corporelle entravé (les deux sexes), la baisse de concentration de la T_4 (femelles), la hausse de concentration de la D-méthylase (les deux sexes) et une hausse marginale de la masse du foie (femelles). Pour la détermination de la DJA, un facteur de sécurité de 100 a été appliqué à cette DSENO de manière à tenir compte des variations inter- et intraspécifiques.

La DJA proposée est calculée selon cette formule :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FS}} = \frac{35{,}9 \text{ mg/kg m. c. par jour}}{100} = 0{,}36 \text{ mg/kg m. c. par jour}$$

Marge d'exposition (ME) pour d'autres valeurs critiques de référence cherchées (déterminée par le rapport DSENO/DJA) :

Toxicité pour le développement :	DSENO =	300 mg/kg m.c. par jour
	ME =	833
Toxicité pour la reproduction :	DSENO =	800 mg/kg m.c. par jour
	ME =	2222

3.3 Dose aiguë de référence

Une dose aiguë de référence n'a pas été déterminée puisqu'on juge que le MKH 6562 (flucarbazone-sodium) risque peu d'être à l'origine d'un danger sous forme aiguë. Les chercheurs n'ont fait ressortir aucun important effet associé au traitement dans les études sur la toxicité aiguë, à court terme ou sur le plan du développement, ni dans les études sur la neurotoxicité aiguë ou subchronique, qui pourrait donner lieu à des préoccupations relatives à l'estimation du risque aigu d'origine alimentaire.

3.4 Sélection du résultat toxicologique recherché pour l'estimation des risques associés à l'exposition professionnelle et à l'exposition occasionnelle

Le MKH 6562 de qualité technique est peu toxique pour le rat lorsqu'il est administré par la voie orale, cutanée ou respiratoire. Chez le lapin, il n'est pas irritant lorsqu'il est appliqué à la peau et il est très peu irritant pour les yeux. Ce n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Les préparations commerciales MKH 6562 70DF en granulés dispersables dans l'eau et MKH 6562 Solupak 70DF, contenant 70 % de matière active de qualité technique, sont peu toxiques par voie orale, cutanée ou respiratoire chez le rat. Chez le lapin, ils ne sont pas irritants lorsqu'ils sont appliqués à la peau et ils sont très peu irritants pour les yeux. Ce ne sont pas des sensibilisants cutanés chez le cobaye.

Le MKH 6562 est mal absorbé (25-30 % et 15 % de la dose administrée à la faible dose et à la dose élevée, respectivement), est rapidement excrété (> 90 % de la dose administrée est excrété en 24 h) et n'est pas beaucoup métabolisé (> 90 % de la dose administrée est excrété sous forme du composé initial, le MKH 6562). Moins de 1 % de la dose administrée est demeuré dans la carcasse et dans les tissus au moment du sacrifice (72 et 96 h après l'administration de la dose), ce qui signifie qu'il y a peu de possibilités d'accumulation.

Chez le rat, des changements immunologiques ont été observés chez les sujets des deux sexes qui ont servi aux études de 28 et de 90 jours sur la toxicité par la voie alimentaire, et chez les mâles qui ont servi à celle de 2 ans. Ces changements paraissent être réversibles cependant, et des études additionnelles sur l'immunotoxicité chez cette espèce montrent que le MKH 6562 n'affecte pas la masse des organes participant à la réponse immunitaire (rate et thymus), la prolifération des CPA ou les populations de cellules spléniques. Il ne supprime pas la réponse immunitaire à médiation cellulaire (essai sur la prolifération des lymphocytes T sous l'action de CPA contre le marqueur CD-3),ou encore la réponse immunitaire naturelle (cellules NK) à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg m.c par jour. La somme des indices n'incite pas à juger que le MKH 6562 exerce un effet immunotoxique.dans les conditions des essais réalisés.

Chez le chien, l'induction enzymatique microsomale hépatique (phases I et II) est observée chez les sujets des deux sexes dans le cadre des études de 28 et de 90 jours sur la toxicité par la voie alimentaire, mais elle ne l'est pas dans celle d'un an. La baisse de concentration de la (T_4) et l'accroissement de la CFT sont également observées chez les sujets des deux sexes dans les études de 28 et de 90 jours sur la toxicité par la voie alimentaire. Ces changements sont tout probablement associés à l'induction enzymatique microsomale hépatique, particulièrement de la *p*-nitrophénoluridine 5'-diphosphatase glucuronyl transférase (UDPGT). Les chercheurs ont observé une baisse provisoire de la concentration de T_4 chez les femelles de l'étude d'un an sur la toxicité par la voie alimentaire. Toutefois, faute de tout changement au niveau d'autres biomarqueurs thyroïdiens (T_3, CFT et TSH), on ne considère pas qu'il s'agisse d'un effet primaire au niveau thyroïdien.

Chez le rat et le chien, les observations macropathologiques ou histopathologiques au niveau du TGI suggèrent que le MKH 6562 peut provoquer de l'irritation locale aux doses les plus élevées.

Dans les études sur le pouvoir oncogène et la toxicité chronique du MKH 6562 chez la souris et le rat, les chercheurs n'ont pas observé de signe d'un potentiel oncogène. Cette substance n'est pas mutagène. Rien n'indique une hausse importante de la toxicité en fonction de la durée de l'exposition de la souris, du rat ou du chien. Chez aucune de ces espèces n'est-il apparu d'écart de sensibilité selon le sexe. On considère que le MKH 6562 n'est pas neurotoxique.

On ne considère pas que le MKH 6562 est tératogène chez le rat ou chez le lapin. Compte tenu des DSENO, sur le plan de la toxicité pour la mère ou sur celui du développement, obtenues dans les études sur le développement chez le rat et chez le lapin, on ne constate aucune sensibilité supérieure à l'exposition au MKH 6562 du foetus in utero chez ces deux espèces. Le MKH 6562 n'a pas d'effet toxique sur le plan de la reproduction. Compte tenu des CSENO chez les parents et chez les descendants, l'étude sur la reproduction portant sur deux générations (une portée par génération) chez le rat n'a pas montré que les nouveau-nés sont plus sensibles que les adultes aux effets toxiques du MKH 6562.

À la lumière des résultats présentés, les métabolites du MKH 6562 dans les tissus végétaux, les tissus animaux et le sol ne sont à la source d'aucune préoccupation toxicologique importante.

Compte tenu de ce que les producteurs agricoles sont exposés de façon ponctuelle, de la durée d'exposition « à court terme » des opérateurs et du type d'exposition, principalement par la voie cutanée, on juge qu'une étude sur la toxicité par la voie cutanée est la plus appropriée à l'estimation du risque. Une étude de 4 semaines sur la toxicité du MKH 6562 par la voie cutanée chez le rat n'a fait ressortir aucun effet systémique, attribuable à l'administration de la substance, chez les sujets des deux sexes. Les observations de phénomènes d'irritation topique sont l'épaississement des plis cutanés chez les sujets des deux sexes et une acanthose très légère à légère chez les mâles. Le seuil d'effets nocifs observables (SENO) pour la toxicité systémique n'a pas été déterminé. La DSENO pour la toxicité systémique se chiffre à 1000 mg/kg m.c par jour, soit la plus forte dose testée.

On considère qu'un facteur de sécurité de 100, de manière à tenir compte des variations inter- et intraspécifiques, est adéquat pour tous les effets cherchés chez les travailleurs des deux sexes.

3.5 Incidences sur la santé humaine et animale de l'exposition au flucarbazone-sodium

3.5.1 Évaluation de l'exposition des opérateurs

Le MKH 6562 est un produit en granulés dispersable dans l'eau, constitué à 70 % de flucarbazone-sodium. Il est destiné à être appliqué sur les champs de blé du Manitoba, de la Saskatchewan, de l'Alberta et de la région de la rivière Peace en Colombie-Britannique. Ce produit sera offert en deux types d'emballage, des sachets hydrosolubles (MKH Solupak 70DF) et des sacs de papier (MKH 6562 70DF). La superficie totale des cultures de blé dans ces régions de l'ouest du Canada s'élève à 14 millions d'hectares (ha) (Recensement de 1991 de Statistique Canada). La taille moyenne des champs de blé varie entre environ 130 ha (Manitoba et Alberta) et 170 ha (Saskatchewan) (Recensement de 1991 de Statistique Canada). Ordinairement, un producteur agricole peut traiter 140 ha de blé par jour, un opérateur 300 ha (base de données de la SEEP, 1997).

Le produit sera appliqué à la concentration maximale de 30 g m.a./ha, normalement à la fin de mai, début de juin. Il s'agit d'une application foliaire au moment où les plants ont atteint 8 à 15 cm de hauteur (1 à 4 feuilles sur la tige principale et 2 talles). À ne pas appliquer avant que les plants aient tous levé et pas après le stade des 4 feuilles (et des 2 talles). En général, le producteur agricole disposerait de 7 à 10 jours pour l'application de ce produit. L'étiquette précise qu'il existe un délai d'attente (DA) avant la récolte de 60 jours.

Le demandeur a présenté une évaluation fondée sur la version 1.1 de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED) afin de chiffrer l'exposition au flucarbazone-sodium lors de l'utilisation du MKH 6562. Il s'agit d'une compilation de données génériques de dosimétrie passive pour les personnes qui mélangent, qui transvasent et qui

appliquent les produits, combinée à des logiciels qui facilitent la production d'évaluations de l'exposition selon des scénarios définis. Cette évaluation de la PHED satisfait aux directives de l'Accord de libre-échange nord-américain sur l'utilisation et la communication de données de la PHED. Les sous-ensembles de cette base de données correspondent bien aux formulations et au profil d'utilisation proposés. Ils sont acceptables à titre de données de remplacement pour l'estimation de l'exposition au flucarbazone-sodium. L'estimation de la PHED repose sur l'hypothèse à l'effet que le travailleur porte une couche de vêtements (chemise à manches longues, pantalon) et des gants pour le mélange et le transvasage, et une couche de vêtements, mais pas de gants pour l'application. Le matériel de protection personnelle recommandé sur l'étiquette comprend la combinaison et des gants pour les travailleurs qui mélangent et transvasent le MKH 6562. Sur la foi de ces données, on estime à 12,01 et à 25,73 μg m.a./kg m.c. par jour l'exposition potentielle des producteurs agricoles et des opérateurs, respectivement. Par hypothèse, ces personnes pèsent 70 kg et manipuleraient 4,2 kg m.a. par jour et 9,0 kg m.a. par jour, respectivement. La peau est la principale voie d'exposition; elle serait responsable de 98 % de celle-ci.

Le tableau 3.1 donne les valeurs de l'exposition au flucarbazone-sodium et les ME concernant les producteurs et les opérateurs. Toutes les estimations de l'exposition supposent le port d'une couche de vêtements en tout temps et de gants durant le mélange et le transvasage. Les ME applicables aux producteurs et aux opérateurs s'élèvent à plus de 38 000, et on considère qu'elles sont adéquates. L'étude de 28 jours sur l'exposition cutanée du rat, avec une DSEO de 1000 mg/kg m.c. a servi à l'estimation du risque pour ces scénarios d'exposition parce que sa durée et que son mode d'exposition sont adéquats.

3.5.2 Exposition occasionnelle

Compte tenu des scénarios commerciaux et agricoles proposés, l'exposition et le risque associés à une exposition occasionnelle devraient être très réduits.

3.5.3 Exposition post-traitement

Il n'existe pas de données permettant de procéder à une estimation chiffrée de l'exposition post-traitement. Toutefois, le profil d'emploi proposé est tel que l'exposition post-traitement devrait être très réduite. Il est recommandé d'appliquer le produit au stade des 1 à 4 feuilles, et l'étiquette précise qu'il existe un DA avant la récolte de 60 jours. Par conséquent, il devrait se produire un contact minimal avec le feuillage après le traitement et lorsque le blé est récolté mécaniquement.

Tableau 3.1. Estimations de l'exposition et ME résultantes

Scénario d'exposition	DSENO (mg/kg m.c./jour)	Exposition (mg/kg m.c./jour)	ME
Producteur	1000	0,012	83 000
Opérateur	1000	0,026	38 000

4.0 Résidus

4.1 Sommaire concernant les résidus

L'étude sur le métabolisme dans le blé montre que le flucarbazone-sodium est vite métabolisé dans le blé. Soixante pour cent des résidus radioactifs totaux (RRT) dans le grain est composé de sulfonamide et de conjugués de sulfonamide (lactate, acétate, glucosides). Un profil métabolique semblable est observé dans le fourrage, le foin et la paille, le *N*-desméthyle (et des conjugués avec des glucosides) et l'acide sulfonique constituant une autre tranche de 18 à 25 % des RRT.

Le métabolisme du flucarbazone-sodium dans le blé s'opère par hydrolyse du composé initial en *N,O*-diméthyltriazolinone (NODT), en sulfonamide, en conjugués de sulfonamide et en acide sulfonique. Les métabolites de sulfonamide sont eux-mêmes transformés par conjugaison avec un acétate, un lactate et avec leurs glucosides. La déméthylation du composé initial pour donner un métabolite de *N*-desméthyle est une autre voie.

Compte tenu du profil métabolique dans le blé, on peut définir le RP comme étant le flucarbazone-sodium et le *N*-desméthylflucarbazone.

Les études sur le métabolisme chez le rat, la chèvre et la poule montrent que l'hydrolyse du flucarbazone-sodium pour donner la NODT et le dérivé sulfonamide de flucarbazone, qui semblent se conjuguer à des protéines hépatiques, constitue la principale voie métabolique. Des produits trouvés dans les tissus musculaires et hépatiques pointent vers une voie métabolique mineure qui passerait apparemment par la *N*-désalkylation du composé initial pour donner le *N*-desméthylflucarbazone. Il peut se former du méthyluréthane par hydrolyse du *N*-desméthylflucarbazone ou par la *N*-déméthylation de la NODT pour donner de la *O*-méthyltriazolinone (OMT). Celle-ci peut elle-même être hydrolysée davantage en méthyluréthane. La Bayer a indiqué que la NODT est sans doute désalkylée en OMT avant hydrolyse.

Les voies métaboliques mineures diffèrent légèrement selon la race (rat, volaille, chèvre). Toutefois, tous les métabolites observés chez la chèvre et la volaille ont été identifiés ou expliqués dans le métabolisme chez le rat. Par conséquent, les effets biologiques sont couverts par les études toxicologiques.

Compte tenu du profil métabolique chez les animaux, on peut définir le RP comme étant le flucarbazone-sodium.

L'étude sur l'assolement en milieu clos a permis d'évaluer à 12 parties par milliard ou moins la concentration des résidus de flucarbazone-sodium dans les fractions comestibles des plantes cultivées par assolement (blé, chou frisé et navet), et à 37 parties par milliard ou moins celle-ci dans les parties servant à l'alimentation animale des plantes qui ont poussé dans un sol traité à la dose de 45 g m.a./ha (1,5 fois les bonnes pratiques agricoles (BPA) au Canada) et âgé de 368 jours. On juge que les métabolites, soit le dérivé acétate, le dérivé alanine et le dérivé lactate du sulfonamide, ont été suffisamment testés chez le rat et qu'ils ne sont pas source de préoccupations d'ordre toxicologique. Il semble peu probable que des résidus de flucarbazone-sodium et de ses métabolites dans le sol puissent être transportés dans les cultures d'assolement et puissent s'y accumuler si une restriction pour les plantations subséquentes de 11 mois est respectée. Les chercheurs ont déterminé que les résidus de flucarbazone-sodium dans le blé et la racine de navet sont stables pendant toute la durée de conservation au congélateur. Cependant, il faut produire des données sur la stabilité à l'entreposage pour confirmer la stabillité de ces résidus dans le feuillage de chou frisé et de navet.

Afin de quantifier les résidus de flucarbazone-sodium et de *N*-desméthylflucarbazone dans le blé, les chercheurs ont appliqué une technique accélérée d'extraction par solvant, de purification sur colonnes d'extraction en phase solide de C-18 et d'éthylènediamine-*N*-propyle, ainsi que de détection et de quantification par CL/SM/SM. La LQ de cette méthode est de 0,005 ppm pour chacun des deux composés dosés, ce qui donne une LQ combinée de 0,01 ppm. Cette technique offre une bonne linéarité (coefficient de corrélation $r > 0,999$) à l'intérieur de la plage de 0,005 à 0,100 ppm. pour les deux substances dans le foin, la paille et le grain, et à l'intérieur de la plage de 0,005 à 0,250 ppm dans les extraits de fourrage. La VIL confirme la fiabilité de la méthode proposée par Bayer et la répétabilité des résultats en ce qui regarde la détermination des résidus de flucarbazone-sodium et de *N*-desméthylflucarbazone dans les denrées du blé. Les faibles écarts-types relatifs obtenus au moment de la récupération après dopage à la LQ sont révélateurs de la bonne répétabilité des résultats que cette méthode procure. Des chromatogrammes représentatifs d'échantillons témoins n'ont montré aucune interférence de la part des constituants de la matrice ou des réactifs, des solvants et de la verrerie. On juge également que cette méthode est acceptable à des fins réglementaires.

Afin de quantifier les résidus dans des matrices animales, les chercheurs ont appliqué une méthode fondée sur une fraction commune qui permet l'extraction et l'hydrolyse du flucarbazone-sodium et des résidus apparentés au flucarbazone pour donner un sulfonamide de flucarbazone, suivies de la détection et de la quantification par CL/SM/SM. La LQ de cette méthode est de 0,020 ppm dans les tissus animaux (foie, reins, tissus musculaires, tissus adipeux) et de 0,005 ppm dans le lait. Cette technique offre une bonne linéarité ($r > 0,99$) pour les étalons dans les tissus (0,005-0,300 ppm) et pour les étalons dans le lait (0,001-0,300 ppm). La VIL confirme la fiabilité de la méthode proposée par Bayer et la répétabilité des résultats en ce qui regarde la détermination des résidus de flucarbazone-sodium et des résidus apparentés au flucarbazone dans les tissus animaux. Les faibles écarts-types relatifs obtenus au moment

de la récupération après dopage à la LQ sont révélateurs de la bonne répétabilité des résultats que cette méthode procure. Des chromatogrammes représentatifs d'échantillons témoins n'ont montré aucune interférence de la part des constituants de la matrice ou des réactifs, des solvants et de la verrerie. La méthode d'analyse fondée sur une fraction commune dans les produits d'origine animale se révèle être valide pour la collecte de renseignements, mais pas à des fins légales ou de vérification du respect de la loi. On juge qu'elle n'est pas assez spécifique pour la détermination et pour la mesure du RP en présence d'autres composés chimiques qu'il est raisonnablement possible de retrouver dans les mêmes denrées. On exige de la Bayer qu'elle présente une méthode d'analyse spécifique au composé initial, le flucarbazone-sodium.

L'étude sur la stabilité au congélateur indique que les résidus de flucarbazone-sodium et de *N*-desméthylflucarbazone sont stables dans le fourrage, dans le foin et dans la paille de blé pendant 25 mois lorsque les échantillons sont congelés à -20 °C. Il a été établi que, dans le grain de blé, le *N*-desméthylflucarbazone est stable pendant la même période. Cependant, le demandeur n'a présenté aucune donnée confirmant la stabilité du flucarbazone-sodium. On exige de la Bayer qu'elle présente des données additionnelles sur sa stabilité au congélateur dans le grain de blé pour la durée des périodes d'entreposage prises pour les études sur le métabolisme dans le blé et pour les essais supervisés sur les résidus.

Les 25 essais supervisés au champ qui se sont déroulés en Amérique du Nord, sur des terrains traités au flucarbazone-sodium (formulation à 70 % de granulés dispersables dans l'eau), à raison de 30 g m.a./ha (une fois les BPA), ont permis d'établir que la concentration maximale des résidus dans les grains de blé (récoltés après un délai d'attente de 60 à 127 jours) ne dépasse pas la LQ (0,01 ppm), que celle dans le fourrage (récolté après un délai d'attente de 11 à 66 jours) ne dépasse pas 0,27 ppm, que celle dans le foin (récolté après un délai d'attente de 31 à 86 jours) ne dépasse pas 0,08 ppm et que celle dans la paille (récoltée après un délai d'attente de 60 à 127 jours) ne dépasse pas 0,04 ppm.

Par conséquent, une LMR de 0,01 ppm est recommandée dans le cas des résidus de flucarbazone-sodium et de *N*-desméthylflucarbazone sur les grains de blé. Cependant, comme il n'y a eu qu'un seul essai sur les résidus au délai d'attente proposé de 60 jours pour les grains de blé, et que la majorité des essais a porté sur un délai de 70 à 110 jours, il est recommandé d'appliquer un délai d'attente de 80 jours.

Dans les essais sur la diminution progressive de la concentration des résidus, le blé a été traité à la dose de 30 g m.a./ha, et le fourrage, le foin, ainsi que la paille et les grains ont été récoltés à des délais d'attente de 15-71, 33-91 et 60-117 jours, respectivement. Compte tenu de l'importance des résidus dans le grain, on considère qu'un DA de 80 jours est adéquat.

Du fait que la concentration des résidus de flucarbazone-sodium et de *N*-desméthylflucarbazone est inférieure à la LQ (< 0,01 ppm) dans les grains de blé traité à 5-5,9 fois la dose proposée en Amérique du Nord, il n'est pas nécessaire de présenter une étude portant sur la transformation du blé. Ainsi, la concentration des résidus de

flucarbazone-sodium et de *N*-desméthylflucarbazone dans les fractions transformées du blé sera couverte par les LMR applicables aux produits agricoles bruts (PAB), soit 0,01 ppm.

Tous les échantillons tissulaires analysés dans le cadre des études sur le métabolisme chez les animaux et sur l'alimentation animale l'ont été en moins de 47 et en moins de 24 jours, respectivement, suivant le prélèvement. Ayant fourni des échantillons et des extraits entreposés à moins de -10 °C et de -20 °C, respectivement, le demandeur a présenté assez de renseignements pour permettre de délimiter la décomposition du flucarbazone-sodium et de ses métabolites. On juge donc que les résidus du flucarbazone-sodium et de ses métabolites dans les études sont stables, compte tenu des caractéristiques physico-chimiques du flucarbazone-sodium. Aucune étude n'est requise sur la stabilité de ce composé dans des tissus animaux conservés au congélateur.

D'après les résultats des essais supervisés sur les résidus, effectués dans 25 secteurs agricoles représentatifs d'Amérique du Nord, il est peu probable que la concentration des résidus de flucarbazone-sodium et de *N*-desméthylflucarbazone dépasse 0,27, 0,08 et 0,04 ppm, respectivement, dans les aliments pour le bétail, soit le fourrage, le foin et la paille, lorsque le produit est appliqué conformément au profil d'emploi proposé au Canada. Compte tenu du fardeau alimentaire théorique, maximal en flucarbazone-sodium et en *N*-desméthylflucarbazone qui est prévu chez les vaches laitières, il est estimé que la concentration des résidus dans la viande (à l'inclusion de ses sous-produits et à l'exclusion du foie), dans le foie et dans le lait devrait se chiffrer à 0,02 ppm ou moins, 0,05 ppm ou moins et 0,005 ppm ou moins, respectivement, lorsque le flucarbazone-sodium est utilisé conformément à son mode d'emploi.

Compte tenu du fardeau alimentaire théorique, maximal en flucarbazone-sodium et en *N*-desméthylflucarbazone qui est prévu chez la volaille, et du profil métabolique de ces composés chez celle-ci, aucun résidu quantifiable de flucarbazone-sodium ou de tout composé d'intérêt toxicologique dans la viande de volaille et dans les oeufs n'est prévu.

La méthode d'analyse fondée sur une fraction commune dans les produits d'origine animale ne pouvant servir au contrôle réglementaire des LMR dans la viande, ses sous-produits, le lait ou les oeufs, il est impossible d'imposer des LMR pour ces denrées.

Quant à l'estimation des risques chroniques associés à l'alimentation, la dose journalière potentielle (DJP) a été déterminée à partir des LMR proposées, applicables au grain de blé, à partir des résidus prévus dans les denrées d'origine animale, à partir de la concentration prévue dans l'environnement (CPE) dans l'eau potable (7,1 μg m.a./L) et à partir du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model ᴹᶜ (DEEMᴹᶜ). Cette estimation repose aussi sur le Continuing Survey of Food Intake for Individuals de 1994-1996. La DJP correspond à moins de 1 % de la DJA (0,36 mg/kg m.c. par jour) pour chacune des sous-populations, à l'inclusion des nourrissons, des enfants, des adultes et des personnes âgées.

Une estimation additionnelle des risques chroniques associés à l'alimentation a été effectuée afin d'estimer un scénario du pire des cas possibles en appliquant les critères sus-mentionnés et en supposant que les résidus dans les denrées animales peuvent atteindre la concentration limite générale de 0,1 ppm prévue par le *Règlement sur les aliments et drogues* (B.15.002). Les résultats ont révélé que la DJP correspond à moins de 1 % dans chacune des sous-populations, à l'inclusion des nourrissons, des enfants et des adultes, notamment des personnes âgées.

Par conséquent, l'emploi commercial du flucarbazone-sodium sur le blé ne présente pas un risque alimentaire inacceptable (eau et aliments), peu importe la sous-population considérée, à l'inclusion des nourrissons, des enfants et des adultes, notamment des personnes âgées.

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

5.1 Devenir et comportement dans le sol

5.1.1 Transformation dans le sol

Le MKH 6562 ne s'hydrolyse pas. Par conséquent, l'hydrolyse ne constitue pas une voie importante de transformation dans le sol, dans des conditions observées dans l'environnement. La phototransformation de ce produit appliqué sur le sol ne sera pas, non plus, une voie importante de transformation dans le sol. Aucun produit majeur de transformation n'a été détecté lors des essais sur l'hydrolyse et sur la phototransformation de ce composé (tableaux 1 et 2 de l'annexe III). La biotransformation aérobie du MKH 6562 dans le sol constitue une voie importante de sa transformation dans l'environnement. Dans des conditions de laboratoire, les principaux produits de transformation détectés sont le sulfonamide de MKH 6562 , l'acide sulfonique de MKH 6562 , le *O*-desméthyl-MKH 6562 et la *N*-méthyltriazolinone (NMT).

Le MKH 6562 est non persistant à légèrement persistant dans le loam, le loam argileux et le sable loameux, dans les conditions au champ observées au Canada et dans le nord des É.-U. Ces résultats ne concordent pas avec ceux des études effectuées au laboratoire sur la biotransformation aérobie dans le sol. Celles-ci révèlent plutôt que le MKH 6562 est légèrement à modérément persistant. Les principaux produits de transformation détectés dans le sol, dans les conditions observées au champ, sont le sulfonamide de MKH 6562 et le *O*-desméthyl-MKH 6562. Les données obtenues sur le terrain révèlent que le MKH 6562 a un faible potentiel de rémanence jusqu'à la saison suivante. À la fin d'une étude d'un an, la concentration de sulfonamide de MKH 6562 à s'être accumulée dans tous les sols variait entre 5 et 20 % de la quantité appliquée, sauf dans le sol de Washington où aucune quantité n'a été décelée. Compte tenu du temps de dispersion à 50 % (TD_{50}) de plus de 400 jours, calculé à compter du jour de la concentration maximale jusqu'à la fin de l'étude, on considère que le sulfonamide de MKH 6562 dans le sol est persistant. Même si le demandeur ne fait pas état d'un bilan de masse, la principale voie de dispersion du MKH 6562 au champ, en milieu terrestre semble être sa transformation en sulfonamide de MKH 6562 et en *O*-desméthyl-MKH 6562.

5.1.2 Mobilité

Les valeurs d'adsorption, K_d et K_{co}, ainsi que les études sur le lessivage dans des colonnes de sol âgé (tableau 1, annexe III) révèlent que le MKH 6562 et ses produits de transformation sont très mobiles dans le sol et qu'ils sont susceptibles d'être lessivés et de contaminer des formations d'eau souterraine. Moins de 20 % du MKH 6562 appliqué a été absorbé par les 5 sols. Dans des conditions observées au champ, cependant, le composé initial et ses produits de transformation n'ont pas été entraînés par lessivage au-delà de 30 cm de profond.

5.2 Concentration prévue dans l'environnement (sol)

La CPE du MKH 6562 dans le sol se chiffre à 0,013 mg/kg de sol sec immédiatement après l'application de 30 g m.a./ha sur le sol nu.

5.3 Devenir et comportement dans l'eau

5.3.1 Transformation en milieu aquatique

À pH 5, 7 et 9, le MKH 6562 ne s'hydrolyse pas. L'hydrolyse chimique ne constitue pas une voie importante de transformation dans l'eau de ce composé aux pH dans l'environnement compris entre 5 et 9. Sa phototransformation dans l'eau ne constitue pas une voie importante de transformation dans le milieu aquatique. Le sulfonamide de MKH 6562 est un important produit de transformation observé dans les échantillons soumis au rayonnement lumineux.

Le MKH 6562 est persistant dans l'eau d'étangs en conditions aérobies. Les chercheurs ont observé deux importants produits de transformation, en conditions aérobies, soit le sulfonamide de MKH 6562 et la NODT. Dans les systèmes eau-sédiments et en conditions anaérobies, le MKH 6562 est modérément persistant. À la fin de l'étude, des proportions importantes de la quantité appliquée étaient passées de l'eau dans les sédiments. Ces résultats ne concordent pas avec ceux obtenus dans les études sur l'adsorption et la désorption, qui pointaient vers une faible adsorption. Deux importants produits de transformation sont identifiés, en conditions anaérobies, soit le sulfonamide de MKH 6562 et la NMT (tableaux 3 et 4 de l'annexe III).

5.3.2 Concentrations prévues dans l'environnement (eau)

Avec un scénario selon lequel une étendue d'eau de 30 cm de profond est directement aspergée à la dose de 30 g m.a./ha, on détermine que la CPE se chiffrerait à 0,01 mg m.a./L d'eau. La CPE dans l'eau d'étangs (plans d'eau peu profonds) attribuable au ruissellement hors des champs traités s'élèverait à 9,5 μg m.a./L. La CPE dans l'eau potable destinée à la consommation humaine (plans d'eau profonds) s'élèverait à 7 μg m.a./L d'eau immédiatement après l'application s'il s'agissait d'une fosse-réservoir de ferme d'un volume de 4000 m^3 et de 246 cm de profond.

5.4 Devenir et comportement dans l'air

Le MKH 6562 a une très faible pression de vapeur (< 1×10^{-9} à 20 °C) et une faible valeur de la constante d'Henry (< 1×10^{-11} Pa.m^3.mol; 1/H = $2{,}48 \times 10^{14}$). Ces valeurs signifient que le MKH 6562 est essentiellement non volatil, et qu'il ne devrait pas se produire de volatilisation importante. Par conséquent, la contamination de l'atmosphère ne constitue pas une voie d'exposition avec le mode d'emploi proposé.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur les espèces terrestres et aquatiques non ciblées

6.1.1 Organismes terrestres

Le MKH 6562 est pratiquement non toxique de manière aiguë et légèrement toxique par l'alimentation pour le colin de Virginie. Il a perturbé significativement le rendement reproductif du canard colvert [concentration sans effet observé (CSEO) = 223 mg m.a./kg d'aliments]. Jusqu'à 250 mg m.a./kg d'aliments, il n'est pas toxique de manière aiguë et par l'alimentation pour le rat. Il est relativement non toxique pour l'abeille et pour le lombric (tableau 5, annexe III).

6.1.2 Organismes aquatiques

La valeur prise par le log K_{oe} (< 0 à 25 °C) signifie que le MKH 6562 a un potentiel négligeable de bioconcentration et de bioaccumulation. Il est pratiquement non toxique de manière aiguë pour le poisson et il est sans effet sur le rendement reproducteur jusqu'à 54,3 mg m.a./L. Toutefois, par exposition chronique, il est à l'origine de scoliose et de cyphoscoliose chez la truite arc-en-ciel. Jusqu'à 115 mg m.a./L, il est pratiquement non toxique pour *Daphnia* sp. de manière aiguë et il demeure sans effet sur le rendement reproducteur et la santé générale de la descendance. Il est toxique pour les algues d'eau douce. L'algue verte est l'espèce la plus vulnérable. Le MKH 6562 n'est pas toxique pour les diatomées d'eau douce ou d'eau salée jusqu'à 90 mg m.a./L (tableau 6, annexe III).

6.1.3 Végétaux non ciblés

Avec une CSEO et une concentration efficace à 5 % (CE_5) de 0,17 et de 0,09 g m.a./ha (les effets mesurés étant le nombre de frondes et la masse sèche, respectivement), le MKH 6562 est toxique pour la plante flottante *Lemna gibba* L. lorsqu'il est appliqué sur le feuillage. Il est toxique pour les plantules de plusieurs végétaux, l'espèce la plus vulnérable (l'effet mesuré étant celui sur la masse sèche) étant l'oignon avec une CSEO de 0,25 g m.a./ha. Dans un test sur la vigueur végétative, le MKH 6562 se révèle être également toxique pour plusieurs végétaux. Il exerce un effet sur la survie, la hauteur des pousses et la masse sèche. Une fois encore, l'oignon est l'espèce la plus sensible, la CSEO et la concentration efficace à 25 % (CE_{25}) pour la masse sèche prenant les valeurs de 0,25 et de 0,39 g m.a./ha, respectivement.

6.2 Évaluation des risques pour l'environnement

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques associés à l'emploi du MKH 6562 sont estimés au moyen des valeurs prises par la marge de sécurité (valeur toxicologique cherchée/CPE). Avec l'emploi proposé, le MKH 6562 n'est pas à la source de risques pour l'avifaune et les mammifères à l'état sauvage, l'abeille, le lombric, le poisson, la daphnie et les algues. Toutefois, les plantes vasculaires non ciblées, terrestres comme aquatiques, seront affectées par une application post-levée de MKH 6562 sur le blé (tableaux 7, 8 et 9, annexe III).

6.3 Préoccupations environnementales

Une évaluation de la sûreté du MKH 6562 pour l'environnement a fait ressortir les préoccupations suivantes :

1. Le MKH 6562 est toxique pour les plantes terrestres non ciblées. Il endommage l'habitat de la faune terrestre lorsque ce dernier y est exposé à une concentration excédant de 1,3 % la dose figurant sur l'étiquette si le profil d'emploi est respecté.

2. Le MKH 6562 est toxique pour les plantes aquatiques. Il endommage l'habitat de la faune aquatique lorsque ce dernier y est exposé à une concentration excédant de 50 % la dose figurant sur l'étiquette si le profil d'emploi est respecté. Il endommage les plantes aquatiques non visées lorsque ces dernières sont exposées à une concentration excédant de 0,3 % la dose figurant sur l'étiquette si le produit se dépose directement sur le feuillage par pulvérisation.

3. Le MKH 6562 contenu dans l'eau de ruissellement provenant de champs traités endommage les plantes aquatiques non visées lorsque ces dernières sont exposées à une concentration excédant de 55 % la dose maximale.

6.4 Atténuation des risques pour l'environnement

6.4.1 Zones tampons

Afin de protéger les plantes terrestres et aquatiques vulnérables qui ne sont pas ciblées, il est nécessaire d'établir des zones tampons entre la dernière bande traitée et la limite des zones vulnérables. Ces zones tampons ont été déterminées selon la méthode de Nordby et Skuterud (1975)[1].

---

[1] Nordby, A. and R. Skuterud. 1975. The effects of boom height, working pressure and wind speed on spray drift. Weed Res. **14**: 385–395.

Milieux terrestres : Afin de protéger les plantes terrestres vulnérables qui ne sont pas ciblées, contre les lésions causées par le MKH 6562, il faut établir une zone tampon de 20 m entre la dernière bande traitée et la limite des zones vulnérables, p. ex., les plantations brise-vent et les terres à bois.

Milieux aquatiques : Afin de protéger les plantes aquatiques vulnérables qui ne sont pas ciblées, contre les lésions causées par le MKH 6562, il faut établir une zone tampon de 35 m entre la dernière bande traitée et la limite des zones vulnérables, p. ex., les milieux humides, les étangs, les lacs et les cours d'eau.

6.4.2 Énoncé sur l'étiquette

Afin de protéger les plantes aquatiques qui ne sont pas ciblées contre le MKH 6562 dans l'eau de ruissellement, l'énoncé suivant a été ajouté à l'étiquette :

« Ne pas appliquer lorsque de la pluie est prévue pendant la période d'application ou durant les 6 heures suivantes. »

7.0 Efficacité

Le MKH 6562 est un herbicide post-levée contre les graminées qui appartient au groupe 2 (inhibiteurs de l'ALS). Il a été mis au point par la Bayer AG pour la lutte contre la folle avoine (*Avena fatua*) et ses biotypes résistants aux herbicides inhibant l'ACCase (groupe 1) et au triallate (groupe 8), et contre la sétaire verte (*Setaria viridis*) et ses biotypes résistants aux herbicides inhibant l'ACCase (groupe 1) et à la dinitroaniline (groupe 3), dans les cultures de blé de printemps (*Triticum aestivum*) et de blé durum (*Triticum durum*).

L'étiquette initiale provisoire proposait que le MKH 6562 ne soit pas appliqué seul, mais en mélange en cuve avec l'un de 5 agents tensio-actifs non ioniques proposés et l'une de 20 combinaisons d'herbicides contre les plantes latifoliées. Le demandeur propose une dose de 29 g/ha de MKH 6562 70DF (20 g m.a./ha) et de 0,25 % v/v d'un agent tensio-actif non ionique pour la lutte contre la sétaire verte, et une dose de 43 g/ha de MKH 6562 70DF (30 g m.a./ha) et de 0,25 % v/v d'un agent tensio-actif non ionique pour la lutte contre la folle avoine.

Le demandeur a fourni des données sur l'efficacité de la lutte contre ces mauvaises herbes et sur la tolérance des cultures, obtenues à partir d'essais effectués au champ dans de petites parcelles, pour appuyer sa demande d'homologation du MKH 6562. Le protocole d'étude prévoyait aussi des essais à dose réduite de MKH 6562 afin de faire la preuve que les doses proposées sont les plus faibles possible pour procurer une efficacité constante contre des mauvaises herbes. Il prévoyait aussi des essais au double de la dose maximale de MKH 6562 pour faire la preuve que les cultures tolèrent les doses en excès.

Le demandeur a fourni assez de données pour établir que la performance de 2 agents tensio-actifs, l'Agral 90 et l'Agsurf, est équivalente sur le plan agricole lorsque ces

produits sont mélangés en cuve avec le MKH 6562 70DF et un herbicide contre les latifoliées. Il a donc fusionné les bases de données sur l'efficacité des mélanges avec l'Agral 90 ou l'Agsurf pour étayer chacune des allégations relatives aux mauvaises herbes sur l'étiquette du MKH 6562. Cependant, il manquait de données pour procéder à une telle détermination dans le cas des 3 autres agents tensio-actifs (Citowett Plus, Companion et Super Spreader Sticker) proposés pour les mélanges en cuve.

Le demandeur a fourni des données sur l'efficacité pour étayer son allégation de suppression de la sétaire verte dans les cultures de blé de printemps ou de blé durum, mais il n'a pas fait clairement la preuve que la dose proposée constitue la plus faible dose efficace donnant des résultats constants. Les données suggèrent qu'il existe peu, sinon pas de différence, sur le plan de l'efficacité, entre les résultats que l'Agence a pu examiner relativement à la dose proposée et à la dose réduite de 21,5 g/ha de MKH 6562 70DF (15 g m.a./ha) et de 0,25 % v/v d'Agral 90 ou d'Agsurf, ainsi que d'un herbicide contre les latifoliées. Les données confirment la recommandation à l'effet de l'efficacité de 5 des 20 mélanges d'herbicide contre les latifoliées, de MKH 6562 et d'un agent tensio-actif contre la sétaire verte dans les cultures de blé de printemps ou de blé durum (2,4-D sous forme d'amine ou d'ester, Buctril M, Estaprop et Refine Extra + 2,4-D sous forme d'amine). Il manquait de données pour étayer une recommandation relativement aux 15 autres mélanges d'herbicide contre les latifoliées, de MKH 6562 et d'un agent tensio-actif.

Le demandeur a fourni des données adéquates pour démontrer que la dose proposée de 43 g/ha de MKH 6562 70DF (30 g m.a./ha) et de 0,25 % v/v d'Agral 90 ou d'Agsurf, ainsi que de 12 des 20 herbicides contre les latifoliées constitue la plus faible dose efficace assurant des résultats constants contre la folle avoine dans les cultures de blé de printemps ou de blé durum (mélanges en cuve avec 2,4-D sous forme d'amine ou d'ester, Ally + 2,4-D sous forme d'amine, Buctril M, Estaprop, MCPA sous forme d'amine ou d'ester, Refine Extra, Refine Extra + 2,4-D sous forme d'amine, Target, Thumper, Unity). Il manquait de données pour étayer une recommandation relativement aux 8 autres mélanges d'herbicide contre les latifoliées, de MKH 6562 et d'un agent tensio-actif.

Les chercheurs ont aussi effectué des essais sur l'efficacité contre un certain nombre de latifoliées adventices déterminées, et ils ont montré qu'il n'existe pas de perte d'efficacité ou d'antagonisme inverse lorsque 30 g m.a./ha (MKH 6562 70DF) sont utilisés avec 0,25 % v/v d'Agral 90 ou d'Agsurf, en mélange avec un herbicide recommandé contre les latifoliées. L'évaluation des données suggère que le traitement avec uniquement du MKH 6562 70DF et de l'Agral 90 ou de l'Agsurf exerce un certain degré de lutte contre les latifoliées qui se trouve à être renforcé par l'ajout d'un herbicide recommandé contre les latifoliées. L'efficacité était constamment élevée et rien n'indique une perte d'efficacité ou l'existence d'un antagonisme inverse lorsque 30 g m.a./ha (MKH 6562) sont utilisés avec 0,25 % v/v d'Agral 90 ou d'Agsurf, en mélange avec un herbicide recommandé contre les latifoliées.

Entre 1994 et 1997, les chercheurs ont réalisé des essais au champ sur de petites parcelles, selon un plan d'expériences par blocs aléatoires complets et avec 3 ou 4 répétitions, dans

les provinces des Prairies (Canada) afin de prouver la tolérance des cultures de blé de printemps et de blé durum à la dose maximale proposée de 43 g/ha de MKH 6562 70DF (30 g m.a./ha) et de 0,25 % v/v d'Agral 90 ou d'Agsurf, ainsi que d'un herbicide recommandé contre les latifoliées. Les essais individuels portaient notamment sur l'estimation qualitative de la tolérance des cultures (sous forme de pourcentage de dommages visibles à l'oeil nu) et quantitative (sous forme de rendement des cultures, en kg/ha).

L'emploi de tous les mélanges en cuve proposés d'herbicides recommandés contre les latifoliées, sont en soi présentement acceptés pour emploi sur les cultures de blé de printemps et de blé durum. Des données montrent que le blé de printemps tolère le traitement au MKH 6562 70DF à la dose maximale proposée, mais il manque de données pour faire cette détermination dans la cas du blé durum.

Dans l'année suivant l'application du flucarbazone-sodium, l'étiquette initiale provisoire proposait l'ensemencement de 4 cultures dans la zone des sols bruns, et de 13 cultures dans celle des sols brun foncé, noirs et gris boisé des provinces des Prairies et de la région de la rivière Peace en Colombie-Britannique. Le demandeur a fourni des données adéquates pour étayer le réensemencement avec du blé de printemps dans la zone de sols bruns, le réensemencement avec du blé de printemps, de l'orge de printemps, du canola et le pois de grande culture dans les zones de sols brun foncé, noirs et gris boisé l'année suivant l'application du MKH 6562 70DF.

La gestion de l'acquisition de la résistance aux pesticides est un important volet des programmes de lutte antiparasitaire intégrée et durable. Les herbicides actuels qu'on peut employer sur le blé de printemps et sur le blé durum pour lutter contre la sétaire verte et la folle avoine ont le même mode d'action (inhibition de l'ACCase) et sont classés dans le groupe 1 d'herbicides. Le MKH 6562 appartient à une nouvelle classe d'herbicides, la classe 2, qui lutte contre ces mauvaises herbes en inhibant l'ALS (ou l'AHAS). Il contribuera donc à l'atténuation des risques d'acquisition de la résistance chez ces mauvaises herbes en offrant une solution de rechange efficace aux herbicides du groupe 1.

En outre, dans le cadre de l'évaluation de la valeur, l'Agence a vérifié si ce pesticide est homologué aux É.-U. pour cet usage spécifique et si des LMR ont été fixées. Puisque le flucarbazone-sodium n'est pas un composé homologué aux É.-U. et qu'il n'existe pas, dans ce pays, de LMR, il se pourrait que le blé traité avec ce produit se voie refuser l'accès au marché américain.

Afin d'atténuer cet aspect de l'évaluation de la valeur, l'ARLA a fixé comme condition d'homologation qu'une note paraisse sur l'étiquette, mentionnant que « Des demandes d'homologation ont été déposées aux É.-U., mais cet usage du produit n'est pas encore homologué, donc aucune LMR à l'importation n'a encore été fixée dans ce pays. »

7.1 Modifications à l'étiquette

Les modifications apportées aux projets d'étiquettes pour le flucarbazone-sodium de qualité technique et pour les préparations commerciales EVEREST 70DF et EVEREST Solupak 70DF sont trop nombreuses pour qu'on en dresse une liste.

Le demandeur a proposé que le flucarbazone-sodium soit homologué pour la lutte contre deux graminées annuelles (la folle avoine et la sétaire verte) sur deux cultures (le blé durum et le blé de printemps) par l'application post-levée d'une seule dose du'un mélange en cuve de ce composé avec l'un de cinq agents tensio-actifs et l'un de vingt herbicides contre les plantes latifoliées. Le projet d'étiquette recommandait, pour le réensemencement dans l'année suivant le traitement, quatre cultures à employer dans la zone de sol brun et treize cultures dans les zones de sol brun foncé, noir et gris boisé.

Les renseignements fournis par le demandeur en vue de l'homologation du flucarbazone-sodium ne justifient que 16 % des renseignements figurant sur le projet d'étiquette et qui ont été conservés sur l'étiquette finale. Le demandeur a fourni des renseignements adéquats sur l'utilisation de l'EVEREST sur l'une des deux cultures (blé de printemps) lorsqu'il est mélangé en cuve avec l'un de deux agents tensio-actifs (Agral 90 et Agsurf) et l'un de douze herbicides contre les plantes latifoliées pour lutter contre la folle avoine, et l'une de cinq combinaisons herbicides contre les plantes latifoliées pour lutter conte la sétaire verte. Les données présentées justifient aussi une réduction de 25 % de la dose (de 20 à 15 g flucarbazone-sodium/ha) pour la lutte contre la sétaire verte dans les cultures de blé de printemps.

Il existe des données pour justifier le choix de seulement 30 % des cultures proposées pour le réensemencement dans les sols traités au flucarbazone-sodium l'année précédente, qui figurent sur le projet d'étiquette et qui ont été acceptées sur l'étiquette finale. Le demandeur a fourni des renseignements adéquats sur le réensemencement avec l'une de quatre cultures à employer dans la zone de sol brun et avec quatre de treize cultures dans les zones de sol brun foncé, noir et gris boisé.

L'Agence a informé le demandeur d'homologation des modifications qu'il faut apporter à l'étiquette de manière à ce que celle-ci soit conforme aux résultats d'évaluation des données et aux renseignements présentés pour examen. Ces modifications apparaissent aussi sur les étiquettes des préparations commerciales.

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Dans le cadre de l'examen du MKH 6562, l'ARLA a tenu compte de la PGST et de la directive d'homologation Dir99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*. Elle est parvenue aux conclusions suivantes :

Le MKH 6562 ne répond pas aux critères de la PGST sur la persistance dans le sol et dans les systèmes eau-sédiments en milieu anaérobie. La demi-vie de ce produit dans le sol (31 jours) et dans les systèmes eau-sédiments en milieu anaérobie (104 jours) prend des valeurs inférieures aux valeurs seuil de la voie 1 de la PGST pour la persistance dans l'eau (≥ 182 jours), dans les sédiments (≥ 365 jours) et dans le sol (> 800 jours). Cependant, dans les systèmes eau-sédiments en milieu aérobie, la demi-vie du MKH 6562 (> 800 jours) répond aux critères de persistance. Aucune donnée n'a été fournie sur sa persistance dans l'atmosphère.

Le MKH 6562 ne s'accumule pas dans les organismes. Son log K_{oe} est inférieur à 0. Cette valeur se situe sous le seuil de 5,0 de la voie 1 de la PGST.

Le MKH 6562 ne répond pas aux critères de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) ou aux équivalents de toxicité de la PGST au sens de la LCPE.

Le MKH 6562 ne contient pas de sous-produits ou de microcontaminants répondant aux critères de la voie 1 de la PGST. Il ne devrait pas exister d'impuretés d'importance toxicologique, au sens de la section 2.13.4 de la directive d'homologation Dir98-04, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'une matière active de qualité technique ou d'un produit du système intégré*, dans les matières premières et il ne devrait pas s'en former en cours d'obtention du produit. La formulation ne contient aucun produit de formulation constituant une substance visée par la voie 1 de la PGST.

Sur le terrain, le MKH 6562 forme dans le sol deux grands produits de transformation, soit le sulfonamide de MKH 6562 et le *O*-desméthyl-MKH 6562. Le sulfonamide est persistant dans le sol (demi-vie > 400 jours) et il répond aux critères de la voie 1 pour la persistance dans le sol (≥ 182 jours).

Au laboratoire, dans les systèmes eau-sédiments aérobies et anaérobies, le MKH 6562 forme le sulfonamide de MKH 6562, la NODT et la NMT. Les résidus de ces produits de transformation n'ont pas diminué au cours de la période à l'étude. Cela signifie que ces produits sont persistants dans les systèmes aquatiques. Cependant, ces trois produits ne sont pas biocumulatifs, la valeur prise par le log K_{oe} (1,11, -1,24 et -0,74, respectivement) se situant au-dessous du seuil de la voie 1 de la PGST, soit 5,0.

9.0 Décision réglementaire

L'ARLA accorde une homologation temporaire, d'une durée d'un an, en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, pour la matière active de qualité technique flucarbazone-sodium et pour les préparations commerciales EVEREST 70DF et EVEREST Solupak 70DF. Cependant le demandeur devra présenter les données exigées comme il est décrit ci-dessous :

Flucarbazone-sodium de qualité technique :

Établissement de valeurs limites certifiées : des limites plus précises qui se fondent sur des données provenant de lots.

Formule des spécifications du produit : confirmer les spécifications et présenter des données de confirmation provenant de 5 lots de production à grande échelle lorsque cette production commencera.

Préparations commerciales EVEREST :

Étude sur des essais de rotations culturales en milieu clos : il faut des données sur la stabilité à l'entreposage pour confirmer la stabilité des résidus de flucarbazone-sodium dans le feuillage de chou frisé et de navet.

Méthode réglementaire d'analyse : une méthode adéquate spécifique au flucarbazone-sodium dans les tissus animaux.

Étude de la stabilité à l'entreposage dans un congélateur : il faut d'autres données sur la stabilité à l'entreposage du flucarbazone-sodium dans les grains de blé.

Essais sur l'efficacité : il faut d'autres données sur l'efficacité pour justifier une dose de 21,5 g EVEREST/L (15 g flucarbazone-sodium/ha) pour la lutte contre la sétaire verte dans les cultures de blé durum et de blé de printemps.

Liste des abréviations

ACCase	acétyl-CoA carboxylase
ADN	acide désoxyribonucléique
AHAS	acide acétohydroxylique synthase
ALS	acétolactate synthase
AQ	apport quotidien
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BPA	bonnes pratiques agricoles
CAS	Chemical Abstracts Service
CD	cluster of differentiation (désignation de molécules à la surface de lymphocytes, servant à leur identification
CE_{25}	concentration efficace à 25 %
CE_5	concentration efficace à 5 %
CE_{50}	concentration efficace à 50 %
Cellules B	lymphocytes produits par la bourse de Fabricius
CFT	capacité de fixation de la thyroxine
CL	chromatographie en phase liquide
CL_{50}	concentration létale 50 %
CLHP	chromatographie liquide haute performance
CMM	cote moyenne maximale
CPA	cellules productrices d'anticorps
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSEO	concentration sans effet observé
DA	délai d'attente
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DEEM MC	Dietary Exposure Evaluation Model MC
DJA	dose journalière admissible
DJP	dose journalière potentielle
DL_{50}	dose létale 50 %
DSENO	dose sans effet nocif observable
DSEO	dose sans effet observable
E.-T.	écart-type
F_0	génération parentale
F_1	descendance de la première génération
F_2	descendance de la deuxième génération
h	heure
ha	hectare
IMI	indice maximal d'irritation
K_{co}	coefficient d'adsorption (établissant un lien entre K_d et la teneur en mat. organique des sols)
K_d	coefficient d'adsorption
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol-eau
LCPE	*Loi canadienne de protection de l'environnement*
LD	limite de détection
LMR	limites maximales de résidus
LQ	limite de quantification

m.a.	matière active
m.c.	masse corporelle
m.s.	masse sèche
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
μg	microgramme
μL	microlitre
n	nombre d'essais
NK	cellule NK (cellule tueuse naturelle)
NMT	*N*-méthyl triazolinone
NODT	*N,O*-diméthyltriazolinone
OMT	*O*-méthyltriazolinone
PAB	produit agricole brut
PAV	poly(alcool de vinyle)
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pK_a	constante de dissociation
ppm	partie par million
r	coefficient de corrélation
RP	résidu préoccupant
RRT	résidus radioactifs totaux
SE	substance à l'essai
SENO	seuil d'effets nocifs observables
SM	spectrométrie de masse
sRBC	préparation d'hématies de mouton (antigène en relation avec les thymocytes)
T_3	triiodothyronine
T_4	thyroxine
TD_{50}	temps de dispersion à 50 %
TGI	tractus gastro-intestinal
thymocyte	lymphocyte d'origine thymique
TSH	thyrotropine
$t_{½}$	demi-vie
UDPGT	uridine 5'-diphosphatase-glucuronyl transférase
v/v	volume/volume
VIL	validation interlaboratoires

Annexe I Tableau récapitulatif des données toxicologiques

Métabolisme chez le rat : MKH 6562 ([phényl-UL-^{14}C] MKH 6562) de qualité technique
Doses et degré d'absorption et d'excrétion : Après une seule dose par voie orale, le [phényl-UL-^{14}C] MKH 6562 est rapidement absorbé chez le rat, sa concentration plasmatique maximale étant atteinte en 30 minutes. Le taux élevé d'excrétion dans les fèces, le bas taux d'excrétion biliaire et la concentration élevée du composé initial non transformé dans les extraits fécaux indiquent qu'il y a peu d'absorption, (≈25 à 30 % chez les sujets à faible dose, ≈15 % à dose élevée). Les résidus de MKH 6562 sont rapidement excrétés, 84–95 % de la dose administrée étant excrété dans les 24 h. L'excrétion fécale (64–78 % de la dose administrée) est supérieure à l'excrétion urinaire (15–30 %). Celle-ci est moins importante à de fortes doses administrées (15 % de la dose administrée) qu'à de faibles doses (24–30 %). L'excrétion biliaire compte pour environ 1–5 % de l'excrétion de la dose administrée (moyenne de 2 %). Moins de 1 % de la dose administrée est excrété dans l'air expiré. Il n'existe pas de différence selon les sexes sur le plan de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'excrétion du MKH 6562 après l'exposition à une seule dose faible. L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion ne semblent pas être influencés par l'administration de faibles doses répétées. **Distribution et organes atteints :** La concentration tissulaire la plus élevée de résidus a été mesurée dans le foie. Cependant, moins de 1 % de la dose administrée est demeuré dans la carcasse et dans les tissus au moment du sacrifice (72 et 96 h après l'administration de la dose). La faible récupération moyenne de radioactivité signifie qu'il y a peu de possibilités d'accumulation. **Composés d'importance toxicologique :** Environ 89 % de la dose administrée est excrété dans l'urine et les fèces sous forme du composé initial, le MKH 6562. Aucun autre résidu présent dans les fèces ou l'urine ne fait plus de 1 % de la dose administrée. Voici les autres métabolites trouvés dans les excreta : acide sulfonique, hydroxysulfonamide, sulfonamide-*N*-glucuronide, hydroxysulfonamide-*O*-glucuronide, *N*-acétylsulfonamide, carbométhoxysulfonamide et carboéthoxysulfonamide. Le sulfonamide de MKH 6562 est le principal métabolite trouvé dans le sang, les tissus adipeux, le foie et les tissus musculaires, mais cela ne fait pas 1 % de la dose administrée.
Métabolisme chez le rat : MKH 6562 ([triazolinone-3-^{14}C] MKH 6562) de qualité technique
Doses et degré d'absorption et d'excrétion : Après une seule dose par voie orale, le [triazolinone-3-^{14}C] MKH 6562 est rapidement absorbé chez le rat mâle, sa concentration plasmatique maximale étant atteinte en 15-30 minutes. Le taux élevé d'excrétion dans les fèces, le bas taux d'excrétion urinaire et la concentration élevée du composé initial non transformé dans les extraits fécaux indiquent qu'il y a peu d'absorption (environ 27 % selon les données disponibles sur la voie urinaire : radioactivité décelée dans l'urine, dans l'eau de lavage des cages dans les tissus et dans la carcasse). Les fèces constituent la principale voie d'élimination environ 70 % de la dose administrée se retrouvant dans les extraits fécaux. La récupération dans l'urine correspond à environ 27 % de la dose administrée. La plus grande partie de la radioactivité est éliminée par les fèces et l'urine en 24 et en 6-12 h, respectivement. La récupération totale est d'environ 97 % de la dose administrée, en grande partie dans les 24 h (95 % de la dose administrée). **Distribution et organes atteints :** La concentration tissulaire la plus élevée de résidus a été mesurée dans le foie. La récupération moyenne de la radioactivité a été de moins de 1 % de la dose administrée. Cela signifie qu'il y a peu de possibilités d'accumulation. **Composés d'importance toxicologique :** Le composé initial, le MKH 6562, dans les extraits d'urine et des fèces est le principal constituant. Il correspond à 94 % de la dose administrée. Voici d'autres métabolites identifiés dans les excreta : urazole, méthyluréthane, NMT, OMT et NODT. Chacun correspond à moins de 1 % de la dose administrée.

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Études sur la toxicité aiguë : MKH 6562 de qualité technique			
Orale	Rat Wistar 5 sujets/sexe Dose : 5000 mg/kg m.c.	Dose létale 50 % (DL_{50}) > 5000 mg/kg m.c. chez les 2 sexes	Aucune mortalité ni aucun signe pathologique ou clinique observable à l'oeil nu, ou variation de m.c., liés au traitement. Observations cliniques : anus moite, fèces pâles et mucoïdes chez les 2 sexes. Symptômes disparus au jour 4. Faible toxicité
Cutanée	Rat Wistar 5 sujets/sexe Dose : 5000 mg/kg m.c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m.c. chez les 2 sexes	Aucune mortalité ni aucun signe pathologique observable à l'oeil nu liés au traitement. Légère perte transitoire de m.c. chez ♀♀ le jour 4. À la fin de l'étude, tous les sujets avaient repris du poids. Faible toxicité
Inhalation 4 h, nez seulement	Rat Wistar 5 sujets/sexe/groupe Doses Analytique : 0, 0,51 ou 5,13 mg/L air	Concentration létale 50% (CL_{50}) > 5,13 mg/L air chez les 2 sexes	Aucune mortalité ni aucun signe pathologique observable à l'oeil nu ou variation de m.c., liés au traitement. Observations cliniques : pelage non entretenu, horripilation, perte de mobilité, incrustations rouges sur le museau. Symptômes disparus au jour 6. Faible toxicité
Irritation de la peau	Lapin New Zealand White 3 ♀♀ adultes Dose : 500 mg	Indice maximal d'irritation (IMI) et cote maximale moyenne (CMM) à 24, 48 et 72 h = 0/8	Pas de signe d'irritation cutanée à n'importe quel moment. Non irritant
Irritation des yeux	Lapin New Zealand White 6 ♀♀adultes Dose : 100 µL (≈26 mg)	IMI = 5,0/110 à 1 h CMM (à 24, 48 et 72 h) = 1,7/110	Rougeurs conjonctivales légères à modérées, chémosis et écoulement oculaire visibles à 1 h. Symptômes disparus au jour 7. Pas d'opacification cornéenne observée. Iritite transitoire chez 1 sujet à 24 h Minimalement irritant

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Sensibilisation cutanée (test de maximisation)	Cobayes SPF 20 ♀♀ dans groupe de traitement 10 ♀♀ dans groupe témoin Doses Induction sous-cutanée : 20 mg MKH 6562 Induction topique : 250 mg/sujet Provocation : 125 et 250 mg/sujet	Pas de réaction cutanée observée à 48 ou 72 h après la provocation, peu importe le site choisi, chez les deux groupes. Témoins positifs ont produit une sensibilisation, ce qui montre l'efficacité de l'essai.	N'est pas un sensibilisant cutané
Études sur la toxicité aiguë : Formulation (MKH 6562 70DF et MKH 6562 Solupak 70DF)			
Orale (test limite)	Rat Wistar 5 sujets/sexe Dose : 5000 mg/kg m.c. par jour	DL_{50} > 5000 mg/kg m.c. chez les sujets des deux sexes.	Aucune mortalité ni aucun signe pathologique observable à l'oeil nu ou variation de m.c., liés au traitement. Observations cliniques de toxicité : perte de mobilité, diarrhée, salivation accrue pendant la journée de l'administration du traitement seulement. Faible toxicité Pas de recommandation relative à l'étiquetage.
Cutanée (test limite)	Rat Wistar 5 sujets/sexe Dose : 2000 mg/kg m.c. par jour	DL_{50} > 2000 mg/kg m.c. chez les sujets des deux sexes.	Aucune mortalité ni aucun signe clinique ou pathologique observable à l'oeil nu ou variation de m.c., liés au traitement Faible toxicité Pas de recommandation relative à l'étiquetage
Inhalation (4 h, par le nez seulement)	Rat Wistar 5 sujets/sexe Doses Nominale : non déterminé à cause de difficultés techniques Réelle : 0, 0,201 ou 5,113 mg/L air	CL_{50} > 5,113 mg/L air chez les sujets des deux sexes.	Aucune mortalité ni aucun signe pathologique observable à l'oeil nu ou variation de m.c., liés au traitement. Observations cliniques de toxicité à la dose élevée révélatrices d'une irritation des voies respiratoires. Symptômes disparus au jour 6. Faible toxicité Pas de recommandation relative à l'étiquetage

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Irritation cutanée	Lapin Himalayen 3 ♂♂ Dose : 500 mg substance à l'essai (SE) humectée avec de l'eau	IMI et CMM (à 24, 48 et 72 h) = 0/8	Aucun signe d'irritation cutanée à n'importe quel moment. Non irritant Pas de recommandation relative à l'étiquetage
Irritation oculaire	Lapin Himalayen 3 ♂♂ Dose : 100 mg de SE	IMI = 10/110 à 1 h CMM (à 24, 48 et 72 h) = 0/110	Opacification cornéenne diffuse et iritite chez 2/3 sujets à 1 h. Symptômes disparus en 24 h. Pas d'irritation conjonctivale observée. Minimalement irritant Pas de recommandation relative à l'étiquetage
Sensibilisation cutanée (méthode Buehler)	Cobayes SPF 20 ♀♀ dans groupe traitement et 10 ♀♀ dans groupe témoin Doses : 0,5 mL d'une préparation à 71,4 % de SE dans solution saline physiologique (≈500 mg SE/sujet) pour l'induction (région du flanc gauche) et pour la provocation (région du flanc droit)	Pas de réaction cutanée observée au bout de 30 ou 50 h après la provocation, peu importe le groupe. La substance servant pour les témoins positifs a produit une sensibilisation, ce qui montre l'efficacité de l'essai.	Pas un sensibilisant cutané Pas de recommandation relative à l'étiquetage
Études à court terme : KH 6562 de qualité technique			
Alimentaire de 28 jours chez la souris	5 souris B6C3 F_1/sexe/dose Doses : 0, 100, 1000 10 000 ppm (égal à 0/0, 45,2/61,2, 472/603 ou 4554/6429 mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez ♂♂ et ♀♀)	DSENO : ♂♂ et ♀♀ 4554/6429 mg/kg m.c. par jour SENO : non déterminé	Aucune observation d'effet nocif attribuable au traitement, peu importe le sexe et la dose.
Alimentaire de 90 jours chez la souris	10 souris B6C3 F_1/sexe/dose Doses : 0, 260, 780, 2340 ou 7000 ppm (égal à 0/0, 77/115, 209/337, 696/1038 ou 2083/3051 mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez ♂♂ et ♀♀)	CSENO : ♂♂ et ♀♀ 2038/3051 mg/kg m.c. par jour SENO : non déterminé	Aucune observation d'effet nocif attribuable au traitement, peu importe le sexe et la dose. m.c. terminale des témoins (semaine 13) : ♂♂ et ♀♀ 26,0/22,9 g Consommation alimentaire terminale des témoins (semaine 13) : ♂♂ et ♀♀ 5,7/8,1 g/sujet

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Alimentaire de 28 jours chez le rat *Pour des valeurs de référence sur l'immunotoxicité chez le rat et pour le poids de la preuve, consulter la section 3.1 : études sur l'immunotoxicité subaiguë (alimentaire de 28 jours)	5 rats Wistar SPF/sexe/dose Doses : 0, 100, 250, 2500 ou 10 000 ppm (égal à 0/0, 10,3/10,8, 27,0/25,2, 266/251 ou 1134/1150 mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez ♂♂ et ♀♀)	CSENO : ♂♂ et ♀♀ 27,0/25,2 mg/kg m.c. par jour SENO : ♂♂ et ♀♀ 266/251 mg/kg m.c. par jour	≥266/251 mg/kg m.c. par jour : Baisse de la numération cellulaire splénique (♂♂), intensification de l'activation des macrophages dans la rate (♀♀) et baisse du titre des IgA (♂♂ et ♀♀). 1134/1150 mg/kg m.c. par jour : baisse des marqueurs sur les lymphocytes T (CD45) et B (PanB) dans les ganglions lymphatiques (♂♂ et ♀♀), intensification de l'activation des macrophages dans la rate (♂♂), légère baisse d'activité des macrophages dans les ganglions lymphatiques (♂♂), légère baisse de la numération cellulaire dans les ganglions lymphatiques (♂♂) et consommation accrue d'eau (♂♂ et ♀♀).
Études à court terme : MKH 6562 de qualité technique			
Alimentaire de 90 jours chez le rat (et 5 semaines de rétablissement) *Pour des valeurs de référence sur l'immunotoxicité chez le rat et pour le poids de la preuve, consulter la section 3.1 : études sur l'immunotoxicité subaiguë (Alimentaire de 28 jours)	10 rats Wistar SPF/sexe/dose Doses : 0, 250, 1000, 4000 ou 20 000 ppm (égal à 0/0, 17,6/21,4, 73,5/102, 287/358 ou 1669/2314 mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez ♂♂ et ♀♀)	DSENO : ♂♂ et ♀♀ 73,5/102 mg/kg m.c. par jour SENO : ♂♂ et ♀♀ 287/358 mg/kg m.c. par jour	≥73,5/102 mg/kg m.c. par jour : perte de masse de la rate (♂♂), réversible, pas d'observation macropathologique ou histopathologique. ≥287/358 mg/kg m.c. par jour : changements immunologiques (♂♂ et ♀♀). 1669/2314 mg/kg m.c. par jour : fèces décolorées (♂♂ et ♀♀), léger retard transitoire de gain de m.c. (♂♂), consommation accrue d'eau et d'aliments (♂♂ et ♀♀), vacuolisation réversible au niveau de l'épithélium squameux du proventricule (♂♂ et ♀♀). Les changements immunologiques paraissent être réversibles; seulement des signes minimes ont été observés à la fin de la période de rétablissement. m.c. témoins (semaine 13) : ♂♂ et ♀♀ 431/234 g Consommation alimentaire terminale des témoins (semaine 13) : ♂♂ et ♀♀ 21,8/15,7 g/sujet.

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Alimentaire de 28 jours chez le chien	2 chiens/sexe/dose (Bor. beagle) Doses : 0, 1000, 5000 ou 50 000 ppm (égal à 0/0, 33,1/36,1, 164/171ou 1614/1319 mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez ♂♂ et ♀♀)	DSENO : ♂♂ et ♀♀ 164/171 mg/kg m.c. par jour SENO : ♂♂ et ♀♀ 1614/1319 mg/kg m.c. par jour	1614/1319 mg/kg m.c. par jour (♂♂ et ♀♀) : Ralentissement du gain de m.c. et de la consommation alimentaire (♂♂ et ♀♀); baisse concentration T_4 et hausse CFT (♂♂ et ♀♀); induction d'enzymes microsomales hépatiques des phases I et II (♂♂ et ♀♀); légère augmentation masse foie (♂♂ et ♀♀); « changements cytoplasmiques » dans cellules centro-lobulaires foie (♂♂ et ♀♀).
Études à court terme : MKH 6562 de qualité technique			
Alimentaire de 90 jours chez le chien	4 chiens/sexe/dose (Bor. beagle) Doses : 0, 1000, 5000 ou 50 000 ppm (égal à 0/0, 33,8/35,2, 162/170 ou 1674/1750 mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez ♂♂ et ♀♀)	DSENO : ♂♂ et ♀♀ 33,8/35,2 mg/kg m.c. par jour SENO : ♂♂ et ♀♀ 162/170 mg/kg m.c. par jour	33,8/35,2 mg/kg m.c. par jour : on juge que l'induction d'enzymes microsomales hépatiques des phases I et II (♂♂ et ♀♀), est une réponse adaptative attribuable au métabolisme et à l'excrétion de la SE. ≥ 162/170 mg/kg m.c. par jour : baisse concentration T_4 et hausse CFT (♂♂ et ♀♀); induction d'enzymes microsomales hépatiques des phases I et II (♂♂ et ♀♀); cytoplasme cellules hépatocellulaires éosinophile (♂♂ et ♀♀); dyschromie rouge et régions rouges de la muqueuse gastrique, raréfaction cellules glandulaires de la muqueuse fundique, accompagnées d'infiltrats de cellules arrondies, de congestion et d'hyperplasie fovéolaires, suggérant une irritation locale de l'estomac (♂♂ et ♀♀).

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Suite			1674/1750 mg/kg m.c. par jour : baisse transitoire de la consommation alimentaire (♂♂ et ♀♀); baisse titres protéines sériques et albumen, hausse phosphatase alcaline (♂♂ et ♀♀), et hausse concentration triglycérides hépatiques (♂♂); gain masse foie et surrénales (♂♂); légère vacuolisation partie interne du cortex surrénalien et légère accumulation de lipofuscine dans l'épithélium des tubes contournés proximaux (♂♂ et ♀♀).
Alimentaire de 12 mois chez le chien	4 chiens/sexe/dose (Bor. beagle) Doses : 0, 200, 1000 ou 5000 ppm (égal à 0/0, 6,7/7,43, 35,9/37,1 ou 183/187 mg/kg m.c. par jour, respectivement chez ♂♂ et ♀♀)	DSENO : ♂♂ et ♀♀ 35,9 et 37,1 mg/kg m.c. par jour SENO : ♂♂ et ♀♀ 183 et 187 mg/kg m.c. par jour	183 et 187 mg/kg m.c. par jour : altération gain m.c. (♂♂ et ♀♀); baisse concentration T_4 (♀♀); hausse concentration *N*-déméthylase (♂♂ et ♀♀); hausse marginale masse foie (♀♀).
Cutanée de 4 semaines chez le rat	5 rats Wistar SPF/sexe/dose Doses : 0 ou 1000 mg/kg m.c. par jour	Systémique DSENO : 1000 mg/kg m.c. par jour chez les deux sexes SENO : non déterminé	Aucun effet systémique attribuable au traitement chez les deux sexes. Irritation topique : épaississement plis cutanés (♂♂ et ♀♀) et acanthose minime à légère (♂♂)
Études sur la toxicité chronique et l'oncogénécité : MKH 6562 de qualité technique			
Alimentaire de 2 ans chez la souris	50 souris B6C3 F_1/sexe/dose Doses : 0, 50, 1000 ou 7000 ppm (égal à 0/0, 12,2/22,6, 275/459 ou 2066/3212 mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez ♂♂ et ♀♀)	Toxicité chronique DSENO : ♂♂ et ♀♀ 275/459 mg/kg m.c. par jour SENO : ♂♂ et ♀♀ 2066/3212 mg/kg m.c. par jour	2066 et 3212 mg/kg m.c. par jour : ralentissement gain m.c. (♂♂ et ♀♀); hausse consommation aliments (♂♂). Rien ne révélant un potentiel cancérogène du MKH 6562 jusqu'à la plus forte dose testée (♂♂ et ♀♀ 2066 et 3212 mg/kg m.c. par jour, respectivement).

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Alimentaire de 2 ans chez le rat *Pour des valeurs de référence sur l'immunotoxicité chez le rat et pour le poids de la preuve, consulter la section 3.1 : études sur l'immunotoxicité subaiguë (Alimentaire de 28 jours)	60 rats Wistar (Hsd Cpb : WU) /sexe/dose (sacrifice intermédiaire de 10 rats/sexe/dose + sacrifice final de 50 rats/sexe/dose) Doses : 0, 2,5, 7,5, 125 ou 1000 mg/kg m.c. par jour	Toxicité chronique DSENO : 125 mg/kg m.c. par jour chez les deux sexes SENO : 1000 mg/kg m.c. par jour chez les deux sexes	1000 mg/kg m.c. par jour : hausse consommation aliments (♂♂ et ♀♀); perte m.c. et ralentissement gain m.c. (♂♂); effets immunotoxiques (♂♂) dont baisse numération splénique lymphocytes T auxiliaires, lymphocytes, thymocytes et cellules exprimant le récepteur de l'interleukine-2, baisse réponse à la stimulation par les mitogènes (concavaline A et lipopolysaccharides) dans cellules spléniques (et possible baisse numération cellulaire dans ganglions lymphatiques), ainsi que hausse titre sérique IgM au sacrifice intermédiaire, mais pas au sacrifice final; légère hausse de l'incidence des infiltrats inflammatoires (♂♂, autopsie intermédiaire), épaississement muqueuses de l'estomac glandulaire (♂♂ et ♀♀, autopsie finale), et légère vacuolisation de l'épithélium du proventricule (♀♀, autopsie finale). Rien ne suggérant un potentiel cancérogène du MKH 6562 jusqu'à 1000 mg/kg m.c. par jour, soit la plus forte dose testée.
Études sur la toxicité sur la reproduction et le développement : MKH 6562 de qualité technique			
Sur plusieurs générations chez le rat	30 rats Wistar/sexe/groupe Doses : 0, 50, 4000 ou 20 000 (12 000)* ppm, égal à 0/0, 3,5/4,2, 287/340 ou 2244(800)/3130(991) mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez♂♂ et ♀♀ F_0 ; égal à 0/0, 4,2/5,5, 346/453 ou 1059/1249 mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez ♂♂ et ♀♀F_1 *dose réduite à la semaine 6	DSENO parentale : ♂♂ et ♀♀ F_0 287/340 mg/kg m.c. par jour ♂♂ et ♀♀ F_1 346/453 mg/kg m.c. par jour SENO : ♂♂ et ♀♀ F_0 800/991 mg/kg m.c. par jour ♂♂ et ♀♀ F_1 1059/1249 mg/kg m.c. par jour	Parents ≥4000 ppm (287/340 mg/kg m.c. par jour chez ♂♂ et ♀♀ F_0 et 346/453 mg/kg m.c. par jour chez ♂♂ et ♀♀ F_1) : hausse fréquence de cas de distension caecale non nocifs (♀♀ F_1) 12 000 ppm (800/991 mg/kg m.c. par jour chez ♂♂ et ♀♀ F_0. 1059/1249 mg/kg m.c. par jour chez ♂♂ et ♀♀ F_1) : perte mase du foie (♂♂ F_1); perte masse utérus (♀♀F_1 et F_2)

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Suite		DSENO descendants : ♂♂ et ♀♀ F_0 287/340 mg/kg m.c. par jour ♂♂ et ♀♀ F_1 346/453 mg/kg m.c. par jour SENO : ♂♂ et ♀♀ F_0 800/991 mg/kg m.c. par jour ♂♂ et ♀♀ F_1 1059/1249 mg/kg m.c. par jour DSENO reproduction : ♂♂ et ♀♀ F_0 800/991 mg/kg m.c. par jour ♂♂ et ♀♀ F_1 1059/1294 mg/kg m.c. par jour SENO : non déterminé	Descendants 12 000 ppm (800/991 mg/kg m.c. par jour chez ♂♂ et ♀♀ F_0 et (1059/1249 mg/kg m.c. par jour chez ♂♂ et ♀♀ F_1) : perte m.c. petits (♂♂ et ♀♀ F_1); perte masse du foie (♂♂ F_2); marbrures à la surface du foie (petits F_1 et F_2); aérophagie (petits F_1) Reproduction : pas d'effet nocif attribuable au traitement sur les paramètres de la reproduction jusqu'à 12 000 ppm, la plus forte dose testée.
Tératogénécité rats	30 rats♀♀ à maturité sexuelle Sprague-Dawley/dose Doses : 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg m.c. par jour	Toxicité maternelle SENO : non déterminé DSENO : 1000 mg/kg m.c. par jour Toxicité développement SENO : non déterminé DSENO : 1000 mg/kg m.c. par jour	Toxicité maternelle : pas d'effet nocif attribuable au traitement jusqu'à 1000 mg/kg m.c. par jour, la plus forte dose testée. Toxicité développement : pas d'effet nocif attribuable au traitement jusqu'à 1000 mg/kg m.c. par jour, la plus forte dose testée. Tératogénécité : Aucun signe de changements structuraux irréversibles, attribuables au traitement. Par conséquent, dans les conditions de l'étude, le MKH 6562 n'est pas tératogène.
Tératogénécité lapin	22 lapins Himalayens (CHBB :HM)♀♀à maturité sexuelle /dose Doses : 0, 100, 300, 500 ou 1000 mg/kg m.c. par jour	Toxicité maternelle SENO : 300 mg/kg m.c. par jour DSENO : 100 mg/kg m.c. par jour Toxicité développement SENO : 500 mg/kg m.c. par jour DSENO : 300 mg/kg m.c. par jour	Toxicité maternelle ≥300 mg/kg m.c. par jour : baisse consommation alimentaire ≥500 mg/kg m.c. par jour : changements visibles à l'oeil nu au niveau caecal (dilatation); changements histopathologiques au niveau hépatique.

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Suite			1000 mg/kg m.c. par jour : une mort attribuable au traitement, perte de m.c. (pas de différence significative après correction pour la masse des utérus gravides); changements pathologiques visibles à l'oeil nu dans le foie et le TGI (estomac, petit, gros intestin et caecum); perte masse placentaire, fréquence accrue de cas de placentas à granulosité rude et légèrement décolorés; baisse de l'indice gestationnel et hausse du nombre d'avortements. Toxicité développement ≥500 mg/kg m.c. par jour : perte de masse chez les foetus; hausse nombre de cas de retard du développement foetal (ossification squelettique) Tératogénécité : Rien n'indique l'existence de changements structurels irréversibles, attribuables au traitement. Par conséquent, dans les conditions de l'étude, le MKH 6562 n'est pas tératogène.
Étude	**Espèces, souches et doses**	**Doses**	**Effets importants et commentaires**
Génotoxicité : MKH 6562 de qualité technique			
Salmonella (test d'Ames)	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537	0, 8, 40, 200, 1000 ou 5000 µg/plaque dans l'essai initial et 0, 5, 10, 20, 40, 80 ou 160 µg/plaque dans un essai de confirmation	Négatif
Mutations ponctuelles (cellulaires) in vitro chez les mammifères	Cellules V79 (fibroblastes pulmonaires de hamster chinois)	5–5000 µg/plaque	Négatif
Aberrations chromosomiques chez les mammifères (in vitro)	Cellules V79 de hamster chinois	100, 1000 ou 5000 µg/mL	Négatif

Étude	Espèces, souches et doses	Doses	Effets importants et commentaires
Essai sur les micronoyaux (in vivo)	Souris (♂♂ et ♀♀), érythroblastes de la moelle épinière	2000 mg/kg m.c.	Négatif
Synthèse d'ADN non programmée in vitro	Hépatocytes primaires de rat	1,0–1250 µg/mL	Négatif
Études spéciales : MKH 6562 de qualité technique			
Neurotoxicité aiguë, batterie de tests de dépistage : rat	12 jeunes rats adultes Fischer 344 CDF(F-344)/sexe/dose Dose : 0, 125, 500 ou 2000 mg/kg m.c.	Toxicité systémique SENO : 2000 mg/kg m.c. DSENO : 500 mg/kg m.c. Neurotoxicité SENO : non déterminé DSENO : 2000 mg/kg m.c.	Toxicité systémique 2000 mg/kg m.c. : baisse transitoire de l'activité motrice et locomotrice dans les labyrinthes en forme de 8 et activité réduite dans des espaces non confinés; on ne considère pas que ce soit le résultat d'une neurotoxicité *per se* (♂♂ et ♀♀) Neurotoxicité : Aucun signe de neurotoxicité chez aucun des sexes jusqu'à la plus forte dose testée (2000 mg/kg m.c.)
Neurotoxicité subchronique batterie de tests de dépistage : rat	12 jeunes rats adultes Fischer 344 CDF(F-344)/sexe/dose Doses : 0, 250, 2000 ou 20 000 ppm (égal à 0/0, 18,5/21,9, 147/174 ou 1482/1736 mg/kg m.c. par jour, respectivement, chez ♂♂ et ♀♀)	Toxicité systémique SENO : ♂♂ 1482 mg/kg m.c. par jour (♀♀ non déterminé) DSENO : ♂♂ et ♀♀ 147/1736 mg/kg m.c. par jour Neurotoxicité SENO : non déterminé DSENO : ♂♂ et ♀♀ 1482/1736 mg/kg m.c. par jour	Toxicité systémique 1482/1736 mg/kg m.c. par jour : perte de m.c., ralentissement du gain de m.c. et de la consommation alimentaire (♂♂) Neurotoxicité : Aucun signe de neurotoxicité chez aucun des sexes jusqu'à la plus forte dose testée (1482/1736 mg/kg m.c. par jour)
Études sur l'immunotoxicité subaiguë (alimentaires 28 jours)			
Plages d'hémolyse	10 rats♀♀ Wistar [Crl :WI(Glx/Brl/Han) IGSRB]/dose Doses : 0, 15, 150 ou 1000 mg/kg m.c. par jour (égal à 0, 13,8, 134 ou 966 mg/kg m.c. par jour, respectivement)	Immunotoxicité SENO : non déterminé DSENO : 966 mg/kg m.c. par jour	Immunotoxicité : Aucun effet attribuable au traitement. Effets systémiques : Aucun effet attribuable au traitement.

Étude	Espèces, souches et doses	Doses	Effets importants et commentaires
Plages d'hémolyse	10 rats♂♂ Wistar [Crl :WI(Glx/Brl/Han) IGSRB]/dose Doses : 0, 15, 150 ou 1000 mg/kg m.c. par jour (égal à 0, 16,5, 157 ou 1106 mg/kg m.c. par jour, respectivement)	Immunotoxicité SENO : non déterminé DSENO : 1106 mg/kg m.c. par jour	Immunotoxicité : Aucun effet attribuable au traitement; cependant, il semble exister une tendance en fonction de la dose quant à la réponse des CPA. Cela soulève la possibilité que l'exposition à de fortes concentrations de MKH 6562 (>1000 mg/kg m.c. par jour) puisse agir sur la réponse humorale chez ♂♂. Systémique : Aucun effet attribuable au traitement.
Cellules T et B spléniques	10 rats ♀♀ Wistar [Crl :WI(Glx/Brl/Han) IGSRB]/dose Doses : 0, 15, 150 ou 1000 mg/kg m.c. par jour (égal à 0, 16,9, 167 ou 1131 mg/kg m.c. par jour, respectivement)	Immunotoxicité SENO : non déterminé DSENO : 1131 mg/kg m.c. par jour	Immunotoxicité : Aucun effet attribuable au traitement. Systémique : Hausse absolue et relative de la masse du foie à 167 et 1131 mg/kg m.c. par jour.
Cellules T, B et NK spléniques	10 rats♂♂ Wistar [Crl :WI(Glx/Brl/Han) IGSRB]/dose Doses : 0, 15, 150 ou 1000 mg/kg m.c. par jour (égal à 0, 17,7, 177 ou 1222 mg/kg m.c. par jour, respectivement)	Immunotoxicité SENO : non déterminé DSENO : 1222 mg/kg m.c. par jour	Immunotoxicité : Aucun effet attribuable au traitement. Systémique : Baisse de la m.c. à la fin de l'étude, à 1222 mg/kg m.c. par jour.
Métabolisme chez le rat : Dérivé alanine du sulfonamide de MKH 6562 (métabolite dans les plantes du MKH 6562)			
Doses et degré d'absorption et d'excrétion : L'excrétion des résidus du dérivé alanine du sulfonamide de [phényl-^{14}C] MKH 6562 dans l'urine et les fèces (environ 75 % et 90 % de la dose administrée à 24 et à 48 h, respectivement) suggère que l'absorption de ce dérivé se ferait rapidement. Le taux élevé d'excrétion urinaire (69 % de la dose administrée) suggère que l'absorption est élevée. À la lumière des données disponibles sur l'excrétion urinaire (radioactivité décelée dans l'urine, dans l'eau de lavage des cages dans les tissus et dans la carcasse), la proportion estimée de la dose administrée et absorbée serait d'environ 70 %. La récupération totale moyenne de la dose radioactive administrée se chiffre à 98 %. L'urine constitue la principale voie d'excrétion, avec 69 % de la dose administrée (51et 64 % excrétés en 24 et 48 h, respectivement). Les fèces comptent pour 27 % de la dose administrée (24 et 26 % excrétés en 24 et 48 h, respectivement).			

Métabolisme chez le rat : Dérivé alanine du sulfonamide de MKH 6562 (métabolite dans les plantes du MKH 6562)

Distribution et organes atteints : La concentration des résidus radioactifs totaux est la plus élevée dans le foie (0,080 ppm), dans les reins (0,079 ppm) et dans le TGI (0,073 ppm). Cependant, 96 h après l'administration de la dose, un total combiné de 1 % de la dose administrée demeure dans le sang, les tissus, le TGI et la carcasse, ce qui signifie un faible potentiel de bioaccumulation.

Composés d'importance toxicologique : Les résultats paraissent indiquer que le dérivé alanine du sulfonamide de [phényl-^{14}C] MKH 6562 est largement et rapidement métabolisé chez le rat. Le conjugué de l'alanine et du *N*-acétyl sulfonamide (17 %), le sulfonamide (11 %), l'acide sulfinique (10 %), un glucuronide de l'acide sulfohydroxamique (10 %), le *N*-glucuronide de sulfonamide (7 %), l'acide sulfohydroxamique (2 %), le *N*-acétyl sulfonamide (2 %), l'hydroxysulfonamide (2 %), le conjugué de l'alanine et du sulfonamide (1 %), le glucuronide d'hydroxysulfonamide (1 %) et l'acide sulfonique (< 1 %) sont les principaux métabolites trouvés dans l'urine. Le conjugué de l'alanine et du sulfonamide (13 %), le sulfonamide (7 %), l'acide sulfohydroxamique (< 1 %), le conjugué de l'alanine et du *N*-acétyl sulfonamide (< 1 %), le *N*-acétyl sulfonamide (< 1 %) sont les principaux métabolites trouvés dans les fèces.

Métabolisme chez le rat : Conjugué du lactate et du sulfonamide de MKH 6562 (métabolite dans les plantes du MKH 6562)

Doses et degré d'absorption et d'excrétion : L'excrétion rapide des résidus du conjugué acétate et sulfonamide de [phényl-^{14}C] MKH 6562 dans l'urine et les fèces (99 % de la dose éliminé en 24 h) suggère que l'absorption du dérivé lactate du sulfonamide de [phényl-^{14}C] MKH 6562 se ferait rapidement. Cependant, le taux élevé d'excrétion fécale (65 % de la dose administrée), le faible taux d'excrétion urinaire (35 % de la dose administrée) et la teneur élevée du composé initial non modifié, le dérivé acétate du sulfonamide de MKH 6562, dans les extraits fécaux (65 % de la dose administrée) suggèrent que l'absorption serait faible. Compte tenu des résultats disponibles sur l'excrétion urinaire, (radioactivité décelée dans l'urine, dans l'eau de lavage des cages dans les tissus et dans la carcasse), la proportion estimée de la dose administrée et absorbée serait d'environ 35 %. Les fèces constituent la principale voie d'excrétion, avec 65 % de la dose administrée, trouvée dans les extraits fécaux. L'excrétion urinaire compte pour 35 % de la dose administrée.

Distribution et organes ciblés : Au moment du sacrifice (à 72 h), moins de 1 % de la dose administrée reste dans la carcasse et les tissus, ce qui signifie un faible potentiel de bioaccumulation.

Composés d'importance toxicologique : Le composé initial, le dérivé lactate du sulfonamide de MKH 6562, constitue le principal résidu trouvé dans l'urine (22 % de la dose administrée) et dans les fèces (65 % de la dose administrée). Le sulfonamide (10% de la dose administrée) et le dérivé acétate du sulfonamide (3 % de la dose administrée) sont les principaux métabolites trouvés dans l'urine. Aucun métabolite n'a été trouvé dans les fèces.

Étude	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Études sur la toxicité aiguë : Métabolites du MKH 6562			
Orale (test limite) Trifluorométhoxy- sulfonamide (métabolite du MKH 6562 chez les plantes et les animaux)	Rat Wistar 5 sujets/sexe Dose : 2000 mg/kg m.c.	DL_{50} > 2000 mg/kg m.c. chez les deux sexes	Aucune mortalité ni aucun signe pathologique observable à l'oeil nu liés au traitement. Légère perte transitoire de m.c. chez ♀♀. Signes cliniques non spécifiques chez les deux sexes, apparents pour la première fois dès l'administration de la dose; observés jusqu'au jour 13. Faible toxicité
Orale (test limite) conjugué du lactate et du MKH 6562 (métabolite du MKH 6562 chez les plantes)	Rat Wistar 5 sujets/sexe Dose : 0 ou 5000 mg/kg m.c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m.c. chez les deux sexes	Aucune mortalité, aucun signe pathologique observable à l'oeil nu, ni aucun changement de m.c. liés au traitement. Diarrhée chez tous les sujets 1 h après l'administration de la dose; complètement disparue dès 7 h après le traitement. Faible toxicité
Orale (test limite) conjugué de l'alanine et du sulfonamide du MKH 6562 (métabolite du MKH 6562 chez les plantes)	Rat Wistar 5 sujets/sexe Dose : 0 ou 5000 mg/kg m.c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m.c. chez les deux sexes	Aucune mortalité, aucun signe pathologique observable à l'oeil nu, ni aucun changement de m.c. liés au traitement. Fèces légèrement décolorées chez tous les sujets; signe apparent pour la première fois 2 jours après l'administration de la dose; complètement disparu au jour 7 après le traitement. Faible toxicité
Orale (test limite) MKH 10868 (métabolite du MKH 6562 chez les plantes, les animaux et dans le sol)	Rat Wistar 5 sujets/sexe Dose : 5000 mg/kg m.c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m.c. chez les deux sexes	Aucune mortalité, aucun signe clinique, rien à signaler à l'autopsie, ni aucun changement de m.c. Faible toxicité

Étude	Espèces, souches et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Études sur la toxicité aiguë : Métabolites du MKH 6562			
Orale (test limite) *O*-desméthyl MKH 6562 (métabolite du MKH 6562 dans le sol)	Rat Wistar 5 sujets/sexe Doses : 2500 ou 5000 mg/kg m.c.	DL_{50} > 2500 et < 5000 mg/kg m.c. chez les deux sexes	À 5000 mg/kg m.c., 3/5 ♂♂ et 5/5 ♀♀ morts. Toutes les morts se sont produites dans la période s'étendant jusqu'au jour 4. Signes cliniques non spécifiques apparents pour la première fois 1 h après l'administration de la dose, chez les sujets des 2 sexes à 2500 et à 5000 mg/kg m.c. Ont duré jusqu'au jour 11. Perte transitoire de m.c. chez les ♂♂ à 5000 mg/kg m.c. Aucun signe pathologique observable à l'oeil nu, lié au traitement. Faible toxicité

Étude	Espèces, souches et doses	Doses	Effets importants et commentaires
Génotoxicité : Métabolites du MKH 6562 (MKH 10868, métabolite trouvé dans les plantes, les animaux et le sol)			
Salmonella (test d'Ames)	Souches *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537	0, 16, 50, 158, 500, 1581 ou 5000 μg/plaque	Négatif

Annexe II Résidus

Métabolisme dans les végétaux
Le flucarbazone-sodium est vite métabolisé dans le blé. Le *N*-desméthylflucarbazone, les conjugués du sulfonamide (lactate, acétate et glucosides), l'acide sulfonique, mais pas le glycoside de NODT sont les principaux métabolites dans les matrices de blé. Les conjugués du sulfonamide, mais non pas la NODT, ont été adéquatement testés chez le rat, et il a été établi qu'ils ne sont pas sources de préoccupations toxicologiques.
Le résidu préoccupant (RP) est défini comme étant le flucarbazone-sodium et le *N*-desméthylflucarbazone

Matrice (blé)	délai d'attente (jours)	Flucarbazone-sodium marqué en [phényl-UL-^{14}C], RRT (ppm) 30 g m.a./ha (1 × BPA)	Flucarbazone-sodium marqué en [triazolinone-UL-^{14}C], RRT (ppm) 45 g m.a./ha (1,5 × BPA)
Fourrage	7, 21	0,495	0,68
Foin	38, 48	2,895	0,217
Paille	64, 75	2,757	0,222
Grain	64, 75	0,271	0,023

Études sur l'assolement en milieu clos
Restriction de 11 mois sur le réensemencement figurant sur l'étiquette

Partie des plantes cultivées	Flucarbazone-sodium marqué en [phényl-UL-^{14}C], RRT (ppm) 30 g m.a./ha (1 × BPA)			Flucarbazone-sodium marqué en [triazolinone-UL-^{14}C], RRT (ppm) 45 g m.a./ha (1,5 × BPA)		
	Délai avant la plantation (jours après le traitement)			Délai avant la plantation		
	30	120	371	31	120	368
Fourrage de blé	0,34	0,096	0,037	0,01	0,003	0,001
Foin de blé	0,27	0,57	0,21	0,045	0,01	0,003
Paille de blé	1	0,33	0,05	0,044	0,003	0,004
Grain de blé	—	0,028	0,012	0,006	0,001	0,001
Feuilles de navet	0,094	0,053	0,017	0,01	0,003	0,002
Racine de navet	0,04	0,021	0,007	0,001	< 0,001	< 0,001
Chou frisé	0,062	0,036	0,012	0,004	0,002	0,002

Essais sur la stabilité au congélateur
Stabilité des résidus du flucarbazone-sodium + *N*-desméthylflucarbazone dans le fourrage, le foin, la paille et le grain de blé à –20 °C pendant 34, 33, 28 et 24 mois, respectivement.
Les échantillons de résidus ont été conservés au cours des périodes étudiées.

Flucarbazone-sodium marqué en [triazolinone-UL-^{14}C], RRT (ppm)

Denrée (blé)	Résidus de flucarbazone-sodium			Résidus de *N*-desméthyl flucarbazone		
	Concentration initiale de résidus (ppm)	Concentration initiale de résidus récupérée (%)	Concentration de résidus dans les échant. récupérée (%)	Concentration initiale de résidus (ppm)	Concentration initiale de résidus récupérée (%)	Concentration récupérée (%) de résidus dans les échantillons
Fourrage	0,48	100	96	0,75	92	95
Foin	0,471	94	74	1,501	71	80
Paille	0,237	76	72	0,558	72	90
Grain	—	—	—	0,003	100	90

Métabolisme chez les animaux
Dans les études sur le métabolisme chez la chèvre et la volaille, le flucarbazone-sodium a été largement métabolisé par hydrolyse en NODT et en métabolites de sulfonamide, ainsi que par la conjugaison apparente à des protéines dans le foie. La *N*-désalkylation du composé initial dans les tissus musculaires et le foie en *N*-desméthylflucarbazone constitue une voie mineure de transformation. L'excrétion est rapide et se fait principalement par les fèces, mais aussi par l'urine. Les voies métaboliques mineures diffèrent légèrement d'une espèce à l'autre; toutefois, tous les métabolites observés chez la chèvre et la volaille ont été identifiés ou expliqués dans le métabolisme chez le rat. Par conséquent, les effets biologiques sont couverts par les études toxicologiques.
Le RP est défini comme étant le flucarbazone-sodium

Chèvre

Matrice	Flucarbazone-sodium marqué en [phényl-UL-^{14}C], RRT (ppm) 3 mg/kg m.c. par jour (1709 × ration alimentaire prévue)	Flucarbazone-sodium marqué en [triazolinone-UL-^{14}C], RRT (ppm) 3 mg/kg m.c. par jour (1454 × ration alimentaire prévue)
	% dose récupéré (ppm)	% dose récupéré (ppm)
Tissus	1,7 (4,977)	0,4 (2,471)
Lait	0,3 (0,481)	0,5 (1,143)
Fèces	53,6	69,4
Urine	44,4	29,7

Volaille

Matrice	% dose récupéré (ppm)	
	Flucarbazone-sodium marqué en [phényl-UL-^{14}C], RRT (ppm) 3 mg/kg m.c. par jour (6450 × ration alimentaire prévue)	Flucarbazone-sodium marqué en [triazolinone-UL-^{14}C], RRT (ppm) 3 mg/kg m.c. par jour (4688 × ration alimentaire prévue)
Tissus	0,3 (0,883)	0,4 (0,648)
Oeufs	0,01 (0,042)	0,1 (0,259)
Excreta	99,5	99,5

Étude sur l'alimentation du bétail
Le fardeau alimentaire, maximal en flucarbazone-sodium et en *N*-desméthylflucarbazone qui est prévu chez les vaches laitières est estimé à 0,057 ppm, en supposant un régime alimentaire constitué de foin de blé (0,78 ppm) et de grain de blé (LQ, 0,01 ppm), traités à la dose saisonnière maximale au Canada (30 g m.a./ha).

Dose (ppm)	Résidus (ppm)						
	Lait cru	Lait écrémé	Crème	Graisses	Muscles	Reins	Foie
13× (0,73)	N.A.	N.D.	N.D.	N.A.	N.A.	0,004	0,532
33× (1,89)	N.A.	N.D.	N.D.	N.A.	N.A.	0,008	1,211
120× (6,82)	< 0,005	< 0,005	< 0,005	< 0,01	< 0,01	0,025	3,638

N.A., non analysé, puisqu'aucun résidu n'a été trouvé à la plus grande ration donnée; N.D., non détecté
À 120× le niveau alimentaire, la concentration des résidus dans le lait atteint un plateau en 14 jours et semble diminuer après 28 jours.
À 13× le niveau alimentaire, la concentration des résidus dans la viande (à l'exclusion du foie), dans le foie et dans le lait devrait se chiffrer à au moins 0,02 ppm, à au moins 0,05 ppm et à au moins 0,005 ppm à 1× le niveau alimentaire.

Étude sur l'alimentation de la volaille
Le demandeur d'homologation a demandé une exemption pour l'obligation de présenter une étude sur l'alimentation de la volaille. Le fardeau alimentaire maximal en flucarbazone-sodium et en *N*-desméthylflucarbazone qui est prévu chez la volaille est de 0,008 ppm. Selon les essais supervisés au champ, la concentration des résidus de flucarbazone-sodium et de *N*-desméthylflucarbazone dans les grains de blé n'a pas dépassé la LQ de la méthode (0,01 ppm), avec une dose de 1× la dose maximale saisonnière au Canada. L'étude du métabolisme chez la volaille signifie qu'il est peu probable que des résidus quantifiables de flucarbazone-sodium ou de tout composé d'intérêt toxicologique soient transférés aux oeufs ou aux tissus de la volaille à la concentration du fardeau alimentaire maximal. Une étude sur l'alimentation de la volaille n'est pas requise.

Nombre d'essais au champ par région									
Zones	**2**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**14**	**Total**
Requis			2		8			10	20
Présentés	2	1	6	1	9	6	1	10	36

Essais supervisés au champ sur le blé						
Denrée et parties analysées	Formulation	Application			Délai d'attente (jours)	Résidus (ppm) (* désigne la plus forte valeur moyenne obtenue au champ)
		N	Dose totale (kg m.a./ha)	% BPA		
Grains de blé	70WG	1	0,3	100	60–127	<0,01
Fourrage de blé	70WG	1	0,3	100	15	0,27*
Foin de blé	70WG	1	0,3	100	51	0,08*
Paille de blé	70WG	1	0,3	100	77	0,04*

Études sur la transformation
Le demandeur d'homologation a demandé une exemption pour l'obligation de présenter des données sur les produits de transformation du blé. Puisque la concentration des résidus dans les grains de blé des cultures produites dans la zone 5 et traitées au flucarbazone-sodium 70WG à 5× la dose maximale saisonnière au Canada (0,155 kg m.a./ha), n'a pas dépassé la LQ de la méthode (0,01 ppm), une étude sur la transformation des grains de blé n'est pas requise.

LMR proposées	
Denrée	**LMR proposées au Canada (ppm)**
Grains de blé	0,01
Viande et sous-produits de la viande de boeuf, de chèvre, de porc, de cheval, de mouton et de volaille	0,1*
Lait	0,1*
Oeufs	0,1*

* Faute d'une méthode adéquate de vérification du respect de la loi dans les tissus animaux, des LMR ne peuvent être établies pour ces tissus. On prévoit que la concentration des résidus dans la viande et les sous-produits de viande (à l'exclusion du foie), dans le foie et dans le lait ne dépasse pas 0,02 ppm, 0,05 ppm et 0,005 ppm, respectivement. On ne devrait trouver aucun résidu quantifiable dans la volaille et dans les oeufs.

Estimation du risque alimentaire chronique obtenue au moyen du logiciel DEEM[MD], à partir du Continuing Survey of Food Intake by Individuals de 1994–1996, d'une DJA = 0,36 mg/kg m.c., et avec les LMR proposées pour le grain de blé (0,01 ppm), la concentration prévue de résidus dans les denrées animales et la CPE de l'eau potable (7,1 μg m.a./L).

	Toutes populations	Tous nourrissons (< 1 an)	Enfants (1–6 ans)	Enfants (7–12 ans)	Adolescents (13–19 ans)	Adultes (20+ ans)	Adultes âgés (55+ ans)
% DJA	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%

Scénario du pire des cas possibles - Estimation du risque alimentaire chronique obtenues au moyen du logiciel DEEM[MD], à partir du Continuing Survey of Food Intake by Individuals de 1994–1996, d'une DJA = 0,36 mg/kg m.c., et avec les LMR proposées pour le grain de blé (0,01 ppm), et la concentration générale prévue dans le Règlement concernant les denrées animales et la CPE de l'eau potable (7,1 μg m.a./L).

	Toutes populations	**Tous nourrissons (< 1 an)**	**Enfants (1–6 ans)**	**Enfants (7–12 ans)**	**Adolescents (13–19 ans)**	**Adultes (20+ ans)**	**Adultes âgés (55+ ans)**
% DJA	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%

Annexe III Tableaux récapitulatifs des évaluations environnementales

Tableau 1 Sommaire des données sur le devenir et la transformation en milieu terrestre

Processus	Valeur cherchée	Principaux produits de transformation
Hydrolyse	$t_{½}$ pH 5 = 525 jours $t_{½}$ pH 7 = 521 jours $t_{½}$ pH 9 = 753 jours	Le MKH 6562 ne s'hydrolyse pas. L'hydrolyse chimique n'est pas une voie importante de transformation en milieu terrestre.
Phototransformation	$t_{½}$ (éclairé) = 214, 287 jours $t_{½}$ (témoin) = 157, 211 jours	La phototransformation sur le sol n'est pas une voie importante de transformation dans l'environnement.
Biotransformation aérobie	$t_{½}$ = 28, 31 et 76 jours $t_{½}$ stérile = 1173 jours	Le MKH 6562 est légèrement à modérément persistant dans le sol en conditions aérobies. La biotransformation aérobie est une voie importante de transformation dans l'environnement.
Biotransformation anaérobie	aucune donnée transmise	
Adsorption ou désorption	MKH 6562 K_d = 0,02–0,57 K_{oc} = 11–20 Produits de transformation K_d = 0,06–0,89 K_{oc} = 11–49	Le MKH 6562 et ses produits de transformation sont fortement à très fortement mobiles dans l'argile limoneuse, dans le loam argilo-sableux, dans le loam argilo-limoneux, dans le loam sableux et dans les sols sableux.
Lessivage dans les sols âgés	radioactivité = 57–69 % composé initial = 78–89 % produits de transformation > 70 %	Le MKH 6562 et ses produits de transformation sont fortement à très fortement mobiles dans les loams sableux.
Dispersion et lessivage au champ	TD_{50} = 13–31 jours Temps dispersion 90 % = 5994 jours Aucun résidu du composé initial et de produits de transformation décelés sous 30 cm de profondeur.	Dans les conditions observées au champ, le MKH 6562 n'est pas persistant ou est légèrement persistant dans le sol, et son potentiel de rémanence jusqu'à la saison suivante est faible. Dans les conditions observées au champ, le MKH 6562 et ses produits de transformation risquent peu d'être lessivés.
CPE - sol	0,013 mg m.a./kg sol sec	

Tableau 2 Sommaire des études sur les dérivés et leur devenir en milieu terrestre

Processus	Principaux dérivés (% du MKH 6562 appliqué)	Dérivés secondaires (% du MKH 6562 appliqué)
Hydrolyse	Aucun	Sulfonamide de MKH 6562 (3,9 – 4,2 %)
Phototransformation sur le sol	Aucun	Non identifié (8,18 %)
Biotransformation aérobie	Sulfonamide de MKH 6562 (46 – 69 %) Acide sulfonique et de MKH 6562 (11 %) *O*-desméthyl-MKH 6562 (15 %) NMT (14,4 %)	Conjugué de la sulfonylurée et du MKH 6562 (2 %) NODT (4,7 %)
Lessivage dans une colonne de sol âgé	Sulfonamide de MKH 6562 (54,5 %) *O*-desméthyl-MKH 6562 (17,1 %) NMT (14,2 %)	Acide sulfonique et de MKH 6562 (1,6 %) NODT (4,4 %)
Dispersion au champ (milieu terrestre)	Sulfonamide de MKH 6562 (24 %) *O*-desméthyl-MKH 6562 (28 %)	Acide sulfonique et de MKH 6562 (9 %) NODT (4 %)

Tableau 3 Sommaire des données sur le devenir et la transformation dans l'eau

Processus	Demi-vie	Interprétation
Hydrolyse	$t_{½}$ pH 5 : 525 jours $t_{½}$ pH 7 : 521 jours $t_{½}$ pH 9 : 753 jours	L'hydrolyse chimique n'est pas une voie importante de transformation en milieu aquatique.
Phototransformation	$t_{½}$ = 61, 82 jours	La phototransformation sur l'eau n'est pas une voie importante de transformation dans le milieu aquatique.
Biotransformation aérobie : étangs	$t_{½}$ = 878–1632 jours $t_{½}$ stérile = 1002 jours	Le MKH 6562 est persistant dans l'eau en conditions aérobies.
Biotransformation anaérobie	$t_{½}$ TD_{50} = 66, 104 jours $t_{½}$ stérile = 1421, 4226 jours	Le MKH 6562 est modérément persistant dans les systèmes sédiments-eau en conditions anaérobies. La biotransformation aérobie est une voie importante de transformation en milieu aquatique anaérobie.
CPE (eau)	0,01 mg m.a./L	
CPE (dans l'eau d'étang, à cause du ruissellement)	9,5 µg m.a./L	
CPE (dans l'eau potable, à cause du ruissellement)	7 µg m.a./L	

Tableau 4 Sommaire des études sur les dérivés et leur devenir en milieu aquatique

Processus	Principaux dérivés (% du MKH 6562 appliqué)	Dérivés secondaires (% du MKH 6562 appliqué)
Hydrolyse	Aucun	Sulfonamide de MKH 6562 (3,9–4,2 %)
Phototransformation	Sulfonamide de MKH 6562 (22,6 %)	Acide sulfonique et de MKH 6562 (1,32 %)
Biotransformation aérobie	Sulfonamide de MKH 6562 (14,9–16, %) NODT (19 %)	Acide sulfonique et de MKH 6562 (<0,8 %)
Biotransformation anaérobie	Sulfonamide de MKH 6562 (89 %) NMT (65 %)	NODT (3,7–7 %)

Tableau 5 Sommaire de la toxicité du MKH 6562 pour les organismes terrestres

Groupe	Organisme	Étude	CSEO	DL_{50} ou CL_{50} ou CE_{25}	Interprétation
Oiseaux	colin de Virginie	orale aiguë	2000 mg m.a./kg m.c.	DL_{50} > 2000 mg m.a./kg m.c.	non toxique
		alimentaire	4646 mg m.a./kg aliments	CL_{50} > 4646 mg m.a./kg aliments	légèrement toxique
	canard colvert	alimentaire	4969 mg m.a./kg aliments	CL_{50} > 4969 mg m.a./kg aliments	non toxique
	colin de Virginie	reproduction	1311 mg m.a./kg aliments		sans effet
	canard colvert	reproduction	223 mg m.a./kg aliments		sans effet jusqu'à 223 mg m.a./kg aliments
Mammifères	rat	orale aiguë		DL_{50} > 5000 mg m.a./kg m.c.	non toxique
	rat	alimentaire	250 mg m.a./kg aliments		
	rat	subchronique	250 mg m.a./kg aliments		
	souris	subchronique	7000 mg m.a./kg aliments		
	rat	reproduction 2 générations	4000 mg m.a./kg aliments (parents, descendance)		
			12 000 mg m.a./kg aliments (reproduction)		

Groupe	Organisme	Étude	CSEO	DL_{50} ou CL_{50} ou CE_{25}	Interprétation
Organismes du sol	lombric	aiguë	1000 mg m.a./kg sol	CL_{50} > 1000 mg m.a./kg sol	sans effet
Prédateurs et parasites	abeille	aiguë contact		DL_{50} > 200 µg m.a./abeille	non toxique
		aiguë orale		DL_{50} > 445 µg m.a./abeille	non toxique
Plantes terrestres	plantules	émergence	0,25 g m.a./ha (oignon*)	CE_{25} = 1,34 g m.a./ha (oignon*)	effet significatif
		hauteur plantule	0,74 g m.a./ha (canola*)	CE_{25} = 1,32 g m.a./ha (canola*)	effet significatif
		masse sèche	0,25 g m.a./ha (oignon*)	CE_{25} = 0,30 g m.a./ha (canola*)	effet significatif
		phytotoxicité	0,74 g m.a./ha (lin*)	CE_{25} = 1,21 g m.a./ha (canola*)	phytotoxique
	vigueur végétative	survie des plantes	2,2 g m.a./ha (avoine*)	CE_{25} > 6,7 g m.a./ha** (maïs*)	effet significatif
		hauteur plantule	0,25 g m.a./ha (sarrasin*)	CE_{25} = 0,54 g m.a./ha (sarrasin*)	effet significatif
		masse sèche	0,25 g m.a./ha (oignon*)	CE_{25} = 0,39 g m.a./ha (oignon*)	effet significatif
		phytotoxicité	0,25 g m.a./ha (sarrasin*)	CE_{25} = 0,93 g m.a./ha (sarrasin*)	phytotoxique

* = espèce la plus sensible, ** = plus forte dose testée

Tableau 6 Sommaire de la toxicité du MKH 6562 pour les organismes aquatiques

Groupe	Organisme	Étude	CSEO	DL_{50}, CL_{50} ou CE_{25}	Interprétation
Poisson	truite arc-en-ciel	aiguë	96,7 mg m.a./L	LC_{50} > 96,7 mg m.a./L	non toxique
	crapet arlequin	aiguë	99,3 mg m.a./L	CL_{50} > 99,3 mg m.a./L	non toxique
	truite arc-en-ciel	chronique	2,75 mg m.a./L		
Invertébrés	daphnie	aiguë	25,1 mg m.a./L	CL_{50} > 109 mg m.a./L concentration efficace 50 % (CE_{50}) = 38,8 mg m.a./L	non toxique
	daphnie	chronique	114,64 mg m.a./L		sans effet
Algues	algues bleues	aiguë	5,43 mg m.a./L	CE_{50} = 12 mg m.a./L CE_{25} = 9,1 mg m.a./L	toxique

Groupe	Organisme	Étude	CSEO	DL_{50}, CL_{50} ou CE_{25}	Interprétation
	algues vertes	aiguë	2,5 mg m.a./L	CE_{50} = 3,8 mg m.a./L CE_{25} = 6,4 mg m.a./L	toxique
	diatomées d'eau douce	aiguë	115 mg m.a./L	CE_{50} > 115 mg m.a./L CE_{25} > 115 mg m.a./L	non toxique
	diatomées d'eau salée	aiguë	89,2 mg m.a./L	CE_{50} > 89,2 mg m.a./L CE_{25} > 89,2 mg m.a./L	non toxique
Plantes	lenticule	aiguë	5,3 µg m.a./L	CE_{50} = 12,3 µg m.a./L CE_{25} = 9,4 µg m.a./L	phytotoxique
	lenticule	pulvérisation foliaire	0,17 g m.a./ha (nombre frondes)	CE_{50} = 1,12 g m.a./ha CE_{25} = 0,55 g m.a./ha	phytotoxique
			CE_5 = 0,09 g m.a./ha (masse sèche frondes)	CE_{50} = 1,76 g m.a./ha CE_{25} = 0,53 g m.a./ha	

Tableau 7 Sommaire de l'estimation des risques pour les organismes terrestres

Organisme	Effet	CSEO ou SENO	CPE	Marge de sécurité	Risque	Mesures atténuation
Colin de Virginie	aigu oral	2000 mg m.a./kg m.c. 490 mg m.a./sujet	3,6 mg m.a./kg m.s. AQ = 0,06 mg m.a./sujet par jour	> 8000 jours	aucun risque	non requises
	alimentaire	4646 mg m.a./kg m.s.	3,6 mg m.a./kg m.s.	129	aucun risque	non requises
Canard colvert	reproduction	223 mg m.a./kg m.s.	1,01 mg m.a./kg m.s.	221	aucun risque	non requises
Rat	aigu	500 mg m.a./kg m.c. 175 mg m.a./sujet	15,13 mg m.a./kg m.s. AQ = 0,9 mg m.a./sujet par jour	193 jours	aucun risque	non requises
Rat	alimentaire	250 mg m.a./kg m.s.	15,13 mg m.a./kg m.s.	16,5	aucun risque	non requises
Rat	parental	4000 mg m.a./kg m.c.	15,13 mg m.a./kg m.s.	264	aucun risque	non requises
	reproduction	12 000 mg m.a./kg m.c.	15,13 mg m.a./kg m.s.	793	aucun risque	non requises
Lombric	aigu	1000 mg m.a./kg	0,013 mg m.a./kg m.s.	76900	aucun risque	non requises

Organisme	Effet	CSEO ou SENO	CPE	Marge de sécurité	Risque	Mesures atténuation
Abeille	aigu contact	220 µg/abeille 224 mg/ha*	30 g m.a./ha	7,5	aucun risque	non requises
	aigu oral	445 µg/abeille 499 mg/ha*	30 g m.a./ha	16,6	aucun risque	non requises

* = µg/abeille converti en g/ha en multipliant par 1,2 (Atkins *et al.*, 1981)[2]

Tableau 8 Sommaire de l'estimation des risques pour les organismes aquatiques

Organisme	Effet	CSEO ou SENO (mg m.a./L)	CPE (mg m.a./L)	Marge de sécurité	Risque	Mesures atténuation
Daphnie	aigu	25,1	0,01	2510	aucun risque	non requis
	chronique	115	0,01	11500	aucun risque	non requis
Poisson truite arc-en-ciel	aigu	96,7	0,01	9670	aucun risque	non requis
	chronique	2,75	0,01	275	aucun risque	non requis

Tableau 9 Sommaire de l'estimation des risques pour les végétaux non ciblés

Organisme	Effet	CSEO	CPE	Marge de sécurité	Risque	Mesures atténuation
Algues vertes	aigu	2,5 mg m.a./L	0,01 mg m.a./L	250	aucun risque	non requis
Lenticule	aigu	0,0053 mg m.a./L	0,01 mg m.a./L	0,53	risque	zone tampon requise
	pulvérisation	0,09 g m.a./ha	30 g m.a./ha	0,003	risque	zone tampon requise
Oignon	masse sèche	CE_{25} = 0,39 g m.a./ha	30 g m.a./ha	0,013	risque	zone tampon requise

2 Atkins, E.L., D. Kellum, and K.W. Atkins. 1981. Reducing pesticide hazards to honey bees: Mortality prediction techniques and integrated management strategies. Univ. Calif. Div. Agric. Sci. Leaflet 2883. 22 pp.